

Thematic Working Group 5 Personalized Medicine

Towards a sustainable government policy with SMART measures

WIV-ISP
OD Public Health & Surveillance
Cancer Centre
Marc Van den Bulcke

J. Wytsmanstraat 14
1040 Brussels | Belgium

www.wiv-isp.be
www.e-cancer.be





Cancer Centre | November 2014 | Brussels, Belgium

Editor: Dr Johan Peeters | General director | Rue J. Wytsmanstraat 14 | 1010 Brussel

Internal reference Nr:

Deposit Nr or ISSN:

Members of the Thematic Working Group 'Personalized Medicine':

De Grève Jacques (UZ Brussel), Haucotte Geneviève (NIDHI), Hulstaert Frank (KCE), Kholmanskikh Olga (FAMHP), Lauwers Erwin (Flemish League against Cancer), Lenaerts Liesbeth (Cancer Centre), Peeters Marc (UZA, College of Oncology), Tejpar Sabine (UZ Leuven), Vander Steichel Didier (Foundation against Cancer), Van den Bogaert Saskia (FPS Public Health), Van den Bulcke Marc (Cancer Centre), Engels Hilde (NIHDI), Haustermans Karin (UZ Leuven), Van Cutsem Eric (UZ Leuven), Waeytens Anouk (NIHDI), Focan Christian (CHC St. Joseph), Frank Hulstaert (KCE)

The project is financially supported by RIZIV- INAMI





Acknowledgments

To express our appreciation, we would like to thank all participants of the Thematic Working Group 'Personalized Medicine'.

Thanks go to all the participants who were actively involved in the discussions during the Thematic Working Group its proceedings: De Grève Jacques (UZ Brussel), Haucotte Geneviève (NIDHI), Hulstaert Frank (KCE), Kholmanskikh Olga (FAMHP), Lauwers Erwin (Flemish League against Cancer), Lenaerts Liesbeth (Cancer Centre), Peeters Marc (UZA, College of Oncology), Tejpar Sabine (UZ Leuven), Vander Steichel Didier (Foundation against Cancer), Van den Bogaert Saskia (FPS Public Health), Van den Bulcke Marc (Cancer Centre), Engels Hilde (NIHDI), Haustermans Karin (UZ Leuven), Van Cutsem Eric (UZ Leuven), Waeytens Anouk (NIHDI), Focan Christian (CHC St. Joseph), Frank Hulstaert (KCE)

Our thanks also go to my colleagues at the WIV-ISP Cancer Centre Eline Remeu, Regine Kiasuwa, Marc Van den Bulcke, Florence Vandernoot and Marie-Joëlle Robberechts for their inspiration and support.

We wish also to express our gratitude and appreciation to Laurette Onkelinx, Vice-Minister and Minister of public Health, who initiated the project. This work would not have been possible without the kind financial support of the RIZIV-INAMI.

Brussels, November 2014

Marc Van den Bulcke

Liesbeth Lenaerts

WIV-ISP Cancer Centre – TWG 5

TWG 5 “Personalized Medicine”

Towards a sustainable government policy with SMART measures.

Dear reader,

Personalized medicine is exploding and at the heart of the recent advances in oncology. Personalized medicine is the ultimate goal of every oncologist and lies within the logical expectation of every cancer patient. The advent of advanced molecular technologies has increased the pace of implementation, so that it is now already possible in a number of cases to optimize a treatment by taking into account the individual (molecular) characteristics of the patient and the molecular properties of its tumour.

It is to be foreseen that in the coming years further personalization of medical care in general but certainly in oncology will occur. Fastened insight in the role of key processes of tumorigenesis, immune-responsiveness, metastasis etc and the incremental speed of both producing molecular data and gathering evidence for clinical use of this information will result in a major transformation of the clinical practice in the 21st century.

This document summarizes the outcome of the discussions within the thematic working group during the period June 2013 – October 2014. It was decided that a common basis of understanding of what ‘personalized medicine’ means and come to a working definition for this group. A literature study was performed and relevant information compiled into a review paper.

As the novel technologies are intended to replace or complement partly or in some cases even completely current practice, it was proposed to develop a methodology to start drawing some sort of ‘molecular oncology diagnostic map of Belgium’. An online model questionnaire for colon cancer was prepared and is currently being tested with a small number of stakeholders. Such map can serve as a basis for optimal introducing novel technology in the medical settings in Belgium.

Finally, one particular innovative technique, ‘Next-generation-sequencing’ (NGS), merited major attention as a first molecular DNA technology that could readily enter the clinic. In a joint project of the KCE and the Cancer Centre, the current state of the art on application of NGS in the clinic for targeted therapies is being assessed for feasibility for introduction into the clinic in a cost-effective way.

‘Personalized medicine’ is a vast field where other domains than molecular DNA testing merit in-depth attention e.g. radiotherapy, immunotherapy, other potential diagnostic ‘-omics’ (transcriptomics, proteomics, metabolomics,...). Translational research programs such as e.g. ‘Action 29’ of the Cancer Plan have provided extraordinary opportunities to bring these novel technologies to the medical environment and to the patient. We are fully convinced that having posted a small stone in a river today, the best is still to come in the not so far away future.

Marc Van den Bulcke
Brussels, November 2014

Executive Summary: Proposals for the development of SMART measures in 'Personalized Medicine'

Overview

Action	Description	Sponsor
5.1	Translational cancer research around personalized medicine within the Action 29 of the Cancer Plan	FOD-VVVL
5.2	Knowledge support in updating innovative applications in oncology – partim NGS	RIZIV
5.3	Feasibility study on 'Next-generation sequencing' in clinical practice	RIZIV
5.4	Pilot study: Study on the feasibility to introduce 'Next-generation sequencing' in clinical practice	FOD-VVVL
5.5	Mapping of current practice with regard to personalized medicine in Belgium in cancer diagnosis and prognosis.	RIZIV
5.6	Quality: utility, usability, validation and standardization of innovative technology platforms : 'Next-generation – sequencing'	RIZIV
5.7	Performance of innovative technology platforms in oncology: 'Next-generation – sequencing'	RIZIV
5.8	Data management of personal genome data obtained by NGS	RIZIV
5.9	Analysis and interpretation of data generated by NGS	RIZIV
5.10	Ethical and juridical aspects of data generated by NGS	FOD-VVVL

Summary description of the proposed actions/measures

Action 5.1	Translational cancer research around personalized medicine within the Action 29 of the Cancer Plan
What	Support research projects which are intended to bring scientific advances in the cancer domain quickly to the patient, for which evidence of clinical benefit is available (whether or not in an advanced stage)
Who	FOD-VVVL
Where	University hospitals
Why	"Translational " research in medicine has the particular property that it tries to integrate elements of both basic research and clinical applications on the one hand, and other pressing needs of patients on the other hand. Such type of research has a lower success rate , requires a broad multi - disciplinarity and requires a medical - scientific framework that is not always available. Such research is promoted only exceptionally, let alone funded at the local, national and international level.
When	2015-2017
How	Total budget: to be determined Attribute financial support (max 500.000 euro per project) to a selected number of projects

Actie 5.2	Knowledge support in updating innovative applications in oncology – partim NGS
What	<ul style="list-style-type: none"> - Install a scientific secretariat within the TWG on 'Innovation in personalized medicine in cancer' (2FTE) - Systematic review, meta-analyses en pilot studies to support the recommendations of the TWG
Who	RIZIV - INAMI
Where	Kankercentrum
Why	Innovative technologies demand a constant monitoring and evaluation of new findings on their clinical relevance. Such activity demands a focal reference point where all relevant documentation is managed and rendered accessible to the stakeholders
When	2015-2017
How	No additional budget - Financing within the budget of the KC 2 FTE (senior & junior SW) Budget pilotstudies (max 100.000 euro/jaar)

Actie 5.3	Feasibility study on 'Next-generation sequencing' in clinical practice
What	This project, started in May 2014 on demand of the RIZIV is executed by the KC in collaboration with the KCE and entails (i) a study on clinical evidence (ii) an 'activity based cost' analysis, and (iii) an evaluation on registered data. The project resides under the 'Thematic Working Group 'Personalized Medicine' of the Cancer Plan and is integrated with the KCE study on 'Compagnion Diagnostics and Targeted Therapies'.
Who	RIZIV
Where	TWG 'Personalized medicine' - KCE
Why	On the demand of the anatomo-pathologues concerning reimbursement of 'Next-generation-sequencing' DNA analyses within the framework of article 33(bis), RIZIV decided that a feasibility study on 'Next-generation sequencing' in clinical practice needed to be performed by the TWG 'Personalized Medicine' and the KCE.
When	2014-2015
How	No additional budget - Financing within the budget of the KC or the KCE

Actie 5.4	Pilot study: Study on the feasibility to introduce 'Next-generation sequencing' in clinical practice in cancer
What	Real-life monitoring on the introduction of 'Next-generation-sequencing' in clinical practice in cancer. A predefined, statistically relevant number of tumors will be profiled through NGS. The results of these analyses will be fully documented and used to demonstrate cost-effectiveness of this novel technology in a clinical setting.
Who	RIZIV
Where	WIV-ISP
Why	Develop SMART measure(s) for introducing NGS technology in a clinical setting.
When	2015-2017
How	Total budget: to be determined Analyses: estimated cost between 300-400 euro/sample Data collection, storage en analyses Infrastructure Governance and data-analysis: 4.5 FTE (3 jr) (1FTE senior scientist – 0.5 FTE lab technician)

Actie 5.5	Mapping of current practice with regard to personalized medicine in Belgium in cancer diagnosis and prognosis.
What	Through surveys, focal groups, map the current use of molecular tests (including innovative technologies) in oncology (with focus on 'personalized medicine')
Who	FOD-VVVL
Where	TWG PM – College Oncologie
Why	To obtain a view on current practices in personalized medicine, especially molecular testing, a field analysis within the oncological care programmes is necessary. Herefore, in collaboration with the stakeholders, a methodology will be developed allowing on-line surveying the current practice in molecular oncology testing, related to personalized medicine
When	2015-2017
How	No additional budget - Financing within the budget of the KC 1 FTE office data manager 0.5 FTE senior scientist

Actie 5.6	Quality: utility, usability, validation and standardization of innovative technology platforms - partim 'Next-generation-sequencing'(NGS)
What	The introduction of novel technologies such as NGS within clinical practice demands development of standardized criteria to guarantee high-quality care. Based on international guidelines, expert opinions and systematic reviews and /or meta-analyses, evidence-based minimal performance criteria will be established for NGS. These criteria and protocols will be developed within the framework of the ISO-norm 15189.
Who	RIZIV
Where	TWG 'Personalized medicine'
Why	'Personalized medicine' in oncology to date is largely based on a detailed profiling at DNA level of the tumor to optimize treatment. Such approach can render treatment more effective, lowering the negative effects for the patient, guaranteeing better outcomes and render the overall treatment more cost-effective.
When	2015-2017
How	No additional budget - Financing within the budget of the KC

Actie 5.7	Performance of innovative technology platforms in oncology: 'Next-generation – sequencing'
What	This action aims at developing the standard procedure for NGS accreditation to guarantee optimal implementation of NGS in a clinical setting: 1°) development of a protocol to measure the effectiveness of NGS platforms 2°) execution of an interlaboratory testround for NGS 3°) Evaluation report 4°) Guidance and recommendations for NGS accreditation
Who	RIZIV
Where	WIV-ISP & TWG PM
Why	To date, no uniform guidelines for NGS have been developed. This technology is currently routinely applied in research but for clinical purposes no stringent criteria have been set. Interlaboratory testing is an essential step towards a robust, accurate implementation of such a novel technology within a new environment.
When	<i>2015-2017</i>
How	Budget: to be determined Organisation of inter-laboratoria test round Technical support (2 y): 1 FTE senior scientist, 1 Tech. Ass.

Actie 5.8	Data management of personal genomics data obtained by NGS
What	A Molecular Cancer Information System for NGS analysis will have to be developed. Such a system should contain DNA data and also contain at least all the information on the test results (and the outcome) that are relevant to the current data collected in the cancer registry.
Who	RIZIV
Where	WIV-ISP?
Why	NGS data are substantially different from the current data recorded in the cancer registry. In addition to evidence-based data relevant to cancer, these data contain a lot of information that today have no proven relation to cancer (the 'variation of unspecified significance'. This status may change in the future and these data must be interpreted kept in a format that allows easy retrospective interpretations and structure.
When	<i>2015-2017</i>
How	Pilot study - budget: to be determined Infrastructure 1 FTE IT developer

Actie 5.9	Analysis and interpretation of data generated by NGS (training of health care staff, bio-informatics infrastructure, 'decision-support')
What	<p>Manual for analysis of the data generated by NGS in tumor analysis and a decision support system for the interpretation of the results obtained for diagnosis and prognosis</p> <p>Such manual should contain at least the following elements:</p> <ul style="list-style-type: none"> - - A brief introduction to the NGS technology - - A description of the respective NGS platforms (operating, infrastructure, capabilities and limitations) - - A description of the bioinformatics tools - - A description of the use of gene panels in NGS - - A description of the interpretation algorithm
Who	FOD-VVVL
Where	TWG PM & College(s)
Why	NGS is used only in research routine today. The translation into clinically relevant information is currently not rigorously conducted in a uniform manner. In order to give an unambiguous assessment to all patients, the interpreting physicians need a uniform framework.
When	2015-2017
How	No additional budget - Financing within the budget of the KC

Actie 5.10	Ethical and juridical aspects of data generated by NGS: a standardized 'informed consent'
What	<p>A standard document in which is indicated on a clear way for the patient what the use of NGS in its treatment means. Here medical, ethical and legal aspects should be clarified. It should include considerations on the various possibilities for both the patient / doctor in the most appropriate way.</p>
Who	FOD-VVVL
Where	TWG PM & College(s)
Why	Every patient has the right to the most relevant information for him about his health. NGS provides a very comprehensive analysis of for example tumors, in addition to information that is useful for the diagnosis / prognosis, even data which is not directly of interest to the above. It is important to be made aware of this and have the choice to receive/give just to desired / appropriate information.
When	2015-2017
How	No additional budget - Financing within the budget of the KC

Outcome of the activities of the Thematic Work group ‘Personalized Medicine’ (TWG5)

Table of Contents

Part I: State of the Art of ‘Personalized Medicine’: towards a definition of the scope of the WG

1.1 : Minutes of the kickoff meeting of the TWG 5 – « Personalized Medicine » (médecine personnalisée) (French version – Nederlandstalige versie in Annex) p.12

Installation du GTT5
Le thème « Personalized Medicine »
Conclusions de la séance de brainstorming
Prochaines étapes

1.2 : Minutes of the 2nd meeting of the TWG 5 – « Personalized Medicine » p. 18

Objectives
Recap of issues discussed on 1st meeting of 20-06-2013
Presentations
Discussion and Planning

PART II: Personalized Medicine: a literature review

2.1 Methodology p. 23

2.2 Definition of personalized medicine p. 24

2.3 Concepts of personalized medicine p. 26

2.4 Recommendations p. 43

2.5 Glossary p. 44

2.6 Reference list p. 47

Part III: ‘Molecular testing in Oncology in Belgium’

3.1 Minutes of the 3th meeting of the TWG ‘Personalized medicine’ p. 52

Presentation and discussion of literature review
Presentation of two related initiatives
Organisation of a survey in the field of colorectal cancer
Conclusions and next steps

3.2 Limesurvey on ‘Molecular testing in colon cancer in Belgium’	
3.2.1 Context and purpose	p. 56
3.2.2 Biomarker tests	p. 56
3.2.3 Target audience	p. 57
3.2.4 Proposal Survey	p. 58

Part IV: “Next-Generation-Sequencing in the Clinic – Targeted therapies”

4.1. Minutes of the 4th meeting of the TWG ‘Personalized Medicine’	p. 59
Welcome and ‘tour de table’	
Update of the activities of the TWG ‘Personalized Medicine’	
Presentation ‘Optimization of molecular testing in Belgium - a proposal for next generation sequencing’(NGS)	
Presentation of KCE projects on ‘personalized medicine’	
Presentation of the feasibility study ‘NGS in the clinic’	
General discussion, conclusions and next steps	

4.2. Feasibility study: ‘Next-Generation-Sequencing in the Clinic – Targeted therapies’

Introduction	p. 64
4.2.1: General definitions	p. 65
4.2.2. WG1: Evidence-based NGS panels	p. 65
4.2.3. WG2: Companion diagnostics and NGS regulations and quality assurance	p. 66
4.2.4. WG3: Molecular diagnostics in clinical practice for cancer in Belgium	p. 67
4.2.5. WG4: Cost of NGS and possible routes of financing	p. 67
4.2.6. WG5: Integrative Cancer Information System for NGS analysis	p. 68
4.2.7. Planning	p. 78

Annex I Verslag van de installatievergadering van TWG 5 – ‘Personalized Medicine’ ..	p. 70
---	-------

Annex II : Draft of the LIME Survey questionnaire for mapping molecular testing for colon cancer within a clinical setting	p. 75
---	-------

Part I: State of the Art of ‘Personalized Medicine’: towards a definition of the scope of the WG

1.1 : Minutes of the kickoff meeting of the TWG 5 – « Personalized Medicine » (médecine personnalisée) (French version – Nederlandstalige versie in Annex)

Présents : Hans Neefs (VLK) ; Eric Van Cutsem (UZ Leuven) ; Anouk Waeytens (INAMI) ; Olga Kholmanskikh-Van Criekingen (AFMPS) ; Frédéric Maddalena (UCL St-Luc) ; Benoit Mores, Eline Remue, Regine Kiasuwa et Audrey Benard (WIV-ISP, Centre du Cancer)

Excusés : Saskia Van den Bogaert (SPF, cellule plan cancer) ; Ellen De Wandeler (WIV-ISP, Centre du Cancer) et Karin Haustermans (Med. KULeuven)

Absents : Marc Peeters (Collège d’oncologie) et Jacques De Grève (VUB)

Date : 20 juin 2013

Suivi documents et PV :

Yves Beguin (ULG CHU Liège), Sofie Eelen et Eva Jacobs (Cédric Hèle Instituut vzw), Hilde Engels (INAMI), Simon Van Belle (Collège d’oncologie/UZ Gent), Paul Vanden Berghe (Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen), Mark De Ridder (UZ Brussel), Liesbet Lauwereys (De Maakbare Mens vzw) et Liesbeth Van Eycken (Fondation Registre du Cancer)

La réunion d’installation du GTT5 « Personalized Medicine » est organisée en ce jour dans le contexte de la mise en œuvre des cinq groupes de travail thématiques (GTT) 2013-2014. L’objectif de la réunion est de proposer une série de thèmes de travail et de déterminer, de concert avec les membres du groupe, quels sujets peuvent être approfondis en vue d’élaborer des mesures dans le cadre du Plan cancer.

Installation du GTT5

Contexte général

La mise en place de 5 groupes de travail thématiques a été décidée à la suite du symposium « Évaluation du Plan Cancer 2012-2013 ». Ces GTT 2013-2014 visent à élaborer de nouvelles mesures possibles dans le cadre de la lutte contre le cancer en Belgique.

Les différentes étapes à suivre, les objectifs à atteindre et un calendrier ont été proposés en amont. Le groupe de travail approuve cette proposition.

En guise d’introduction, le Centre du Cancer présente un bref aperçu du thème, en passant en revue les mesures déjà entreprises, les propositions développées, ainsi que certaines pistes formulées par des groupes d’experts et présentées dans une résolution du Parlement fédéral belge (voir point 1.2).

S'ouvre ensuite une séance de « brainstorming », dont les conclusions sont résumées ci-après (point 1.3).

Le thème « Personalized Medicine »

Le Centre du cancer propose au groupe de travail d'adopter la définition de « Personalized medicine » proposée par un groupe d'experts belge :

« Stratified/personalized medicine is an **innovative treatment concept** based on the use of **genetic or other molecular information** to select the best therapeutic strategy in order to improve health outcomes, such as effectiveness and safety, for **a targeted group of patients** sharing similar biological characteristics. » (De Grève *et al.*, 2013)

Le groupe y consent, mais souligne que la notion de « soins personnalisés » doit être prise dans un sens plus large que la diagnostic moléculaire seul (voir figure 1). Par exemple, certains traitements chirurgicaux qui ne reposent pas sur des analyses moléculaires sont déjà souvent fortement personnalisés à l'heure actuelle.

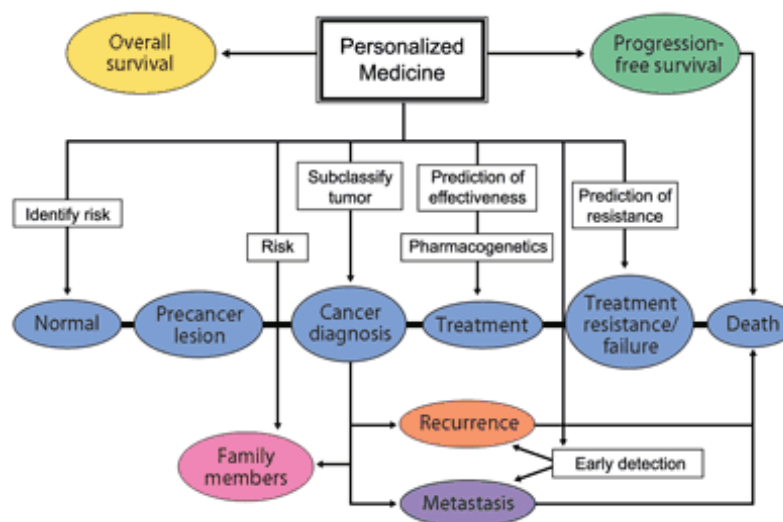


Figure 1 : La place de la médecine personnalisée dans un trajet de soins

Le propre de cette nouvelle approche est d'établir le diagnostic d'une maladie (en l'occurrence le cancer) sur la base de la présence de ce que l'on appelle les biomarqueurs (par exemple, les récepteurs des œstrogènes (ER) dans le cas du cancer du sein).

Les biomarqueurs servent donc à mettre en place un traitement personnalisé en fonction de la classe de répondeurs à laquelle le profil de biomarqueur du patient est associé (on parle de « stratification »).

Pour préparer ce thème, le Centre du Cancer a utilisé trois documents principaux :

1. « **Stratified Medicine: a call for action** », de A. Awada, L. Annemans, D. Broeckx, P. Pauwels, S. Simoens, S. Van Belle, E. Van Cutsem, E. Van Hoof et J. De Grève (2013). Belg J Med Oncol vol. 7:15-19.

2. « **Proposition de résolution relative à la médecine personnalisée et aux défis pour notre système de soins de santé** », de la Chambre des Représentants de Belgique, DOC 53K0648, 13 juillet 2012.

3. « **Transforming Epidemiology for 21st Century Medicine and Public Health** », de Muin J. Khoury, et al. (2013), Cancer Epidemiol Biomarkers.

Les propositions formulées dans les deux premiers documents peuvent être rassemblées sous cinq domaines transversaux (voir également annexe 1) :

- connaissance « evidence-based » ;
- recherche ;
- mise en application ;
- formation et éducation ;
- étude d'impact.

Le troisième article, rédigé par l'un des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention) américains, souligne l'importance de l'établissement d'un inventaire épidémiologique des profils génétiques présents dans la population. Il s'agit d'une étape essentielle afin d'évaluer l'influence des facteurs génétiques sur la santé publique en général et les applications « personnalisées », cliniques ou non, en particulier. Pour élaborer des mesures politiques sur la base d'informations génomiques prises en considération dans la médecine personnalisée, il est en effet tout aussi important de connaître la fréquence et/ou la prévalence des marqueurs génétiques impliqués, en vue d'évaluer leur impact (et celui de leurs tests). Pour ce faire, il convient de disposer de données sur la ou les population(s) concernée(s).

Conclusions de la séance de brainstorming

Plusieurs thèmes susceptibles d'être approfondis par le Centre du Cancer dans le cadre du GTT « Personalized medicine » ont été discutés.

1. Intégration du « Whole genome sequencing » (WGS) dans les soins de santé

Certains avancent que le WGS est une étape de plus en plus courante dans le contexte oncologique, en particulier pour le diagnostic de cancers rares. Pour y avoir accès, de nombreux patients se tournent vers l'étranger où de telles infrastructures existent déjà. Les situations de ce genre risquent de se multiplier dans un avenir proche.

Il semble opportun de prendre les devants et de prendre politiquement position au sujet de cette problématique. Comment donner à tous les citoyens l'égalité d'accès à cette technologie ?

Comment en garantir la qualité ? Comment assurer aux patients une interprétation correcte de leurs données génomiques ?

2. *Élaboration d'une position et d'une structure au sujet du "data sharing" de données génomiques*

A l'instar des discussions portant sur le WGS, il est ici aussi souligné qu'il y a lieu de développer une position au sujet de l'échange des données génomiques/génétiques des patients.

Deux obstacles sont à prévoir dans ce cadre : d'une part, la logistique pour mettre en place des « big data » (fichiers pouvant contenir des téraoctets (TB) de données) qui puissent être stockés et échangés rapidement et, d'autre part, les garanties bioéthiques et de protection de la vie privée.

Les experts n'estiment pas opportun de se focaliser, dans le cadre de ce groupe de travail, sur les aspects légaux et éthiques, vu qu'il existe en Belgique des forums plus adaptés pour traiter ce sujet et que le groupe ne dispose pas, pour l'instant, de l'expertise nécessaire pour aborder la question.

3. *Validation de tests génétiques et standardisation des biobanques (lignes directrices, accréditation, etc.)*

Certains soulignent qu'il est de la plus haute importance d'uniquement utiliser, lors de la réalisation de tests génomiques dans le cadre des soins de santé, des méthodes validées de manière transparente.

Pour l'instant, la question est encore très peu encadrée et les nouvelles propositions de réglementation à l'échelle européenne restent vagues en ce qui concerne les critères de validation.

Dans la même veine, une législation (univoque) sur les biobanques d'échantillons déjà utilisés, ou qui peuvent l'être, pour des analyses et/ou des études génomiques fait cruellement défaut.

Le groupe estime qu'il serait utile, dans les deux cas, de prendre des initiatives pour parvenir à un consensus au sujet des « critères minimaux de performance pour les méthodes », par exemple.

4. *Coordination de la recherche sur le cancer en Belgique et en Europe*

Les membres mettent en avant le manque de coordination dans le domaine de la recherche sur le cancer en Belgique, mais aussi, à plus grande échelle, en Europe.

Il serait notamment utile :

- de dresser la liste de tous les projets de recherche en cours relatifs au cancer (recherches fondamentale-scientifique, clinique, translationnelle, industrielle, etc.) ;
- d'inventorier les organisations qui financent la recherche sur le cancer ;

- d'identifier, et de rassembler dans une base de données unique, les principaux acteurs de la recherche sur le cancer en Belgique.

Le Centre du Cancer pourrait jouer un rôle central de facilitation dans ce cadre.

5. *Centralisation des activités de « genomics » dans des « centres of excellence » (par exemple, dans les « centres de génétique »)*

Les activités de « genomics », tant relatives aux analyses qu'au diagnostic, sont complexes et exigent, en outre, des infrastructures et des appareils extrêmement sophistiqués et coûteux. S'il ne semble pas opportun d'en pourvoir tous les hôpitaux, il est toutefois souhaitable que tout le personnel compétent/qualifié ait accès aux données « génomiques » dont il a besoin.

L'introduction d'une telle approche dans les soins de santé pose donc des défis multiples :

- rapport coût-efficacité de l'organisation (par exemple, un centre par province) ;
- existence de plateformes techniques à jour ;
- formation des médecins, du personnel médical, etc. ;
- mise en place d'une infrastructure informatique (y compris d'un système de protection des données).

Il serait intéressant d'effectuer une étude d'impact examinant de plus près ces différents éléments.

Prochaines étapes

- Le compte rendu est transmis, en français et en néerlandais, aux membres du GTT 5 début aout 2013.
- Une proposition de problématique définitive sera établie, et ensuite davantage développée par le GTT 5 lors de sa prochaine réunion de travail.
- La prochaine réunion est prévue pour fin septembre/début octobre 2013 ; un e-mail/document doodle sera envoyé aux membres afin d'en fixer la date.

1.2 : Minutes of the 2nd meeting of the TWG 5 – « Personalized Medicine »

Attendees: Haustermans Karin (UZ Leuven), Kholmanskikh Olga (FAMHP), Lauwers Erwin (VLK, substitute of Hans Neefs), Peeters Marc (College Oncology), Lenaerts Liesbeth (Kankercentrum), Remue Eline (Kankercentrum WIV), Van den Bogaert Saskia (FPS Public Health), Van den Bulcke Marc (Kankercentrum WIV), Waeytens Anouk (NIHDI)

Excused: Van Cutsem Eric (UZ Leuven), Vergote Ignace (Leuvens Kankerinstituut), Rondia Karin (Fondation contre le cancer)

Absent: Focan Christian (CHC St. Joseph), Maddalena Frédéric (UCL St. Luc)

Date: 07-10-2013

Objectives

After approval of the report of the previous meeting, the objectives of the working group were explained. The members of the working group agreed with the **conversion of the original aim of ‘developing proposals for future measures’ into ‘developing a vision text’ in the context of Personalized Medicine.**

The procedure proposed to reach this goal was the following:

- delineation of scope and the definition of precise research question(s)
these were the aims of the present meeting
- Gathering evidence:
 - survey of Belgian situation (initiatives, research, practice)
 - international comparison
- creation of a vision text
- systematic review

Recap of issues discussed on 1st meeting of 20-06-2013

▪ Definition of ‘Personalized Medicine’

The definition of Personalized Medicine which was put forward during the 1st meeting, namely “Personalized/stratified medicine is an innovative **treatment** concept based on the use of **genetic or other molecular information** to select the **best therapeutic strategy** in order to improve health outcomes, for a targeted group of patients sharing similar biological characteristics”, De Grève *et al.*, 2013) was found to be too narrow.

⇒ The definition Personalized medicine should

- also take into account other information such as imaging information (*not only biomarkers*)
- not be restricted to therapy, but also include prediction and prevention strategies, and hence be broadened to Personalized care

- **Integration of whole genome/exome sequencing in health care**

The members of the working group indicated that the theme of Personalized medicine should not be restricted to the field of genomics, but should also include other *-omics* (proteomics, metabolomics, epigenetics, ...)

With regard to the application of whole genome sequencing to support disease risk, diagnosis and prognosis, the experts remarked that although the tools/techniques are currently available (and already are being used in isolated research projects), they have not yet been validated (cfr. also infra).

In the context of optimising therapeutic options (pharmacogenomics), it was remarked that there are already some biomarkers used to aid therapeutic decisions, however, the number is small and research on biomarkers is advancing 'rather *slowly*'.

- **Coordination of cancer research in Belgium/Europe**

With regard to the demand (put forward during the 1st meeting) to list all research projects related to cancer in Belgium and to make an inventory of funding organisations and stakeholders involved, the experts

a. remarked that

- i. An overview of public and private cancer research funding in Belgium has already been made (based on a draft formulated in the context of European Partnership Action Against Cancer (EPAAC) WP 8 Cooperation and Coordination in European Cancer)¹
- ii. The Foundation against Cancer already registered the financing of academic cancer research in Belgium²
- iii. The Vlaamse Liga tegen Kanker has prepared a report on the affordability of cancer care, i.e. 'Hoe blijft de kankerbehandeling betaalbaar? Aanbevelingen voor een kwaliteitsvolle, toegankelijke en duurzame kankerzorg.' (the report will be sent to the Cancer Centre after publication for uptake in the vision text)

b. advised to

- i. perform e.g. a literature search in order to obtain a first overview of major cancer research in Belgium

A website containing information on ongoing clinical trials in Belgium is currently running: <http://www.cancertrials.be/>. However, it was remarked that the information is biased (does not contain information on *all* clinical trials). Information can also be found on the European website for clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).

Since the subject of coordination of cancer research is not restricted to the field of personalised medicine, it was agreed that this subject should be dealt with by the Cancer Centre apart from TWG5.

¹ <http://www.epaac.eu/cooperation-and-coordination-in-cancer-research>

² Financiële ondersteuning van Wetenschappelijk kankeronderzoek, Stichting tegen Kanker, 2012.

▪ **Validation of genetic tests and standardization of biobanks**

With regard to the need for standardised processes for the validation of genetic tests, the experts remarked that the incorporation of validation processes is essential, but is not be restricted to genetic/genomic tests and should be applied to *all* medical tests and technologies (diagnostic, IHC, MRI, other imaging techniques, ...).

With regard to the need for a clear regulation on the use of patient samples and data from biobanks used for genetic/genomic analyses, the experts referred to the European regulation on data protection which is currently being prepared.

The experts agreed that it is useful to generate an overview of current practices in Belgian hospitals with regard to data protection regulation in the context of bio-(and other) banks, but that a detailed elaboration on this project falls beyond the scope of TWG5.

Presentations

Gepersonaliseerde geneeskunde in de Belgische gezondheidszorg: stand van zaken en visie van het RIZIV – Dr. Anouk Waeytens

Dr. Waeytens gave an overview of the (economic) opportunities of stratified medicine for the Belgian health care system.

She also clarified the procedures with regard to regulation of medicines (at a European as well as national level), the national procedures towards the reimbursement of medicines and the procedures with regard to regulation (authorisation) and reimbursement of diagnostic tests. More specifically, the Belgian situation with regard to the reimbursement of companion diagnostic for cancer treatment was described (overview of type and usage of companion diagnostics, specification and evolution of NIHDI expenses).

The following challenges and recommendations were formulated:

- validation, standardisation of companion diagnostic tests is essential;
- non-commercial clinical research should be stimulated (e.g. to search for novel applications for existing medicines in which pharmaceutical companies are no longer investing);
- registration (via e-health) of patient data from different domains (biomarker, type of treatment, course of disease, ...) should be encouraged in order to allow in-depth analysis of stratified medicine usage and policies.
- procedures for the reimbursement of stratified medicines and compaignion diagnostics should be revised

Personalized medicine: the radiation-oncologist's perspective – Karin Haustermans

Prof. Hausterman gave an introduction on the concept of personalized radiotherapy. The following items were addressed:

- the importance of ‘individualized’ imaging during the whole treatment process: from target definition and target delineation, adaptive radiotherapy and response prediction, response assessment to detection of recurrent disease
- the need for molecular and imaging markers to predict prognosis and response to radiation therapy. Challenges rely, amongst others, in image registration and data integration into 1 model. In particular, the field of radiogenomics was highlighted (i.e. research on the link between human genomic variability and a cancer patient’s likelihood of developing toxicity following radiotherapy)
- optimization of radiotherapy by
 - integration of biology into the treatment process: by introducing and improving the delineation of the biological target volume (functional imaging) and dose painting (deliver nonuniform radiation doses to specifically hit the radioresistant subvolumes)
 - physical optimization: optimize dose delivery by means of hadron therapy, stereotactic body radiotherapy (SBRT) and other new techniques

The following suggestions were addressed to the Cancer Centre:

- Radiobiological treatment individualization
 - Not only focus on molecular markers, but also on imaging biomarkers
 - Radiogenomics
 - Integration of molecular data and imaging data to build predictive models
- Physical radiation treatment individualization
 - Charged particles, SBRT, new techniques
- Coordinate research in radiation oncology in Belgium and Europe

Discussion and Planning

The planned discussion round between the experts of TWG5 was postponed because of lack of time. The experts agreed however that future research on toxicity following cancer treatment should be stimulated (e.g. research on the link between a patient’s genetic profile and toxicity following cancer treatment) since current research outcome is mainly focused on efficiency.

End of 2013:

Based on the presentations and discussions held during the 2 meetings of the TWG5, the Cancer Centre will prepare a list with key points that can be used as a basis for the design of a vision text. From this list, on some specific topics a systematic review will be performed. A methodology for further assessment of the retained information will be developed in the mean time

The list with key points for the vision text as well as the research topic for the systematic review will be sent for approval to the experts of TWG5.

End of 2013 - beginning of 2014:

The Cancer Centre will create a vision text in the context of Personalized Medicine.

June 2014:

Draft report on the systematic review. Draft methodology for further assessment of data.

Any additional meetings and communications with the experts will be organised in function of the needs.

PART II: Personalized Medicine: a literature review

Constitution of the expert technical working group:

De Grève Jacques (UZ Brussel), Engels Hilde (NIHDI), Focan Christian (CHC St. Joseph), Haustermans Karin (UZ Leuven), Kholmanskikh Olga (FAMHP), Lauwers Erwin (Flemish League against Cancer), Peeters Marc (College Oncology, UZA), Lenaerts Liesbeth (Kankercentrum WIV), Maddalena Frédéric (UCL), Van den Bogaert Saskia (FPS Public Health), Van Cutsem Eric (UZ Leuven), Van den Bulcke Marc (Kankercentrum WIV), Rondia Karin/Vander Steichel Didier (Fondation against cancer), Waeytens Anouk (NIHDI)

Hulstaert Frank (KCE) - Tejpar Sabine (UZ Leuven)?

Monitoring of documents:

Beguïn Yves (ULG CHU Liège), De Ridder Mark (UZ Brussel), Eelen Sofie (Cédric Hèle Instituut vzw), Graas Marie-Pascale (CHC St. Joseph), Jacobs Eva (Cédric Hèle Instituut vzw), Hamoir Marc (UCL), Liesbet Lauwereys (De Maakbare Mens vzw), Paul Vanden Berghe (Federatie Palliatieve Zorg), Van Belle Simon (College Oncologie/UZ Gent), Liesbeth Van Eycken (Belgian Cancer Registry), Van Limbergen Paul (Oncologisch studiecentrum Erika Thijs vzw), Vergote Ignace (College Oncology, UZ Leuven)

To address the first scope of TWG5, a literature review was performed to create an overview of all concepts of personalized medicine in the field of oncology. Prior to this, a working definition for 'personalized medicine' was defined. This working definition was subsequently used to direct the literature review.

2.1 Methodology

2.1.1 Delineation of the definition of personalized medicine

The delineation of a working definition of personalized medicine was based on a review of the (grey) literature as well as on experts opinions.

Search strategy

A literature search was performed in grey literature as well as in the electronic bibliographic database MEDLINE, using the search string: definition[All Fields] AND ("individualized medicine"[MeSH Terms] OR ("individualized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "individualized medicine"[All Fields] OR ("personalized"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "personalized medicine"[All Fields]). 152 records were retrieved.

Review selection and examination

The 561 hits from MEDLINE were exported to Excel via Reference Manager (Data analysis literature search PM 31012014.xls). Titles and abstracts were screened to identify and exclude articles which did not fit into the working definition, defined under 0. Papers that were specific for one type of cancer, or that were focusing on issues related to, but not specifically dealing with, types of personalized interventions (e.g. organisation of 'personalized health care', design of clinical trials, education of healthcare workers, fundamental research) were set aside for later use. The remaining

reviews were, according to the working definition of personalized medicine, classified into one or more of the following domains: predisposition, prevention, diagnosis or treatment. These papers were retrieved and read in full. Within each domain the order of examination was based on impact factor. The flow chart of the selection process is presented in Figure. Additional searches were performed when needed (e.g. when a full text was not available or in the case where references within the primary review were consulted).

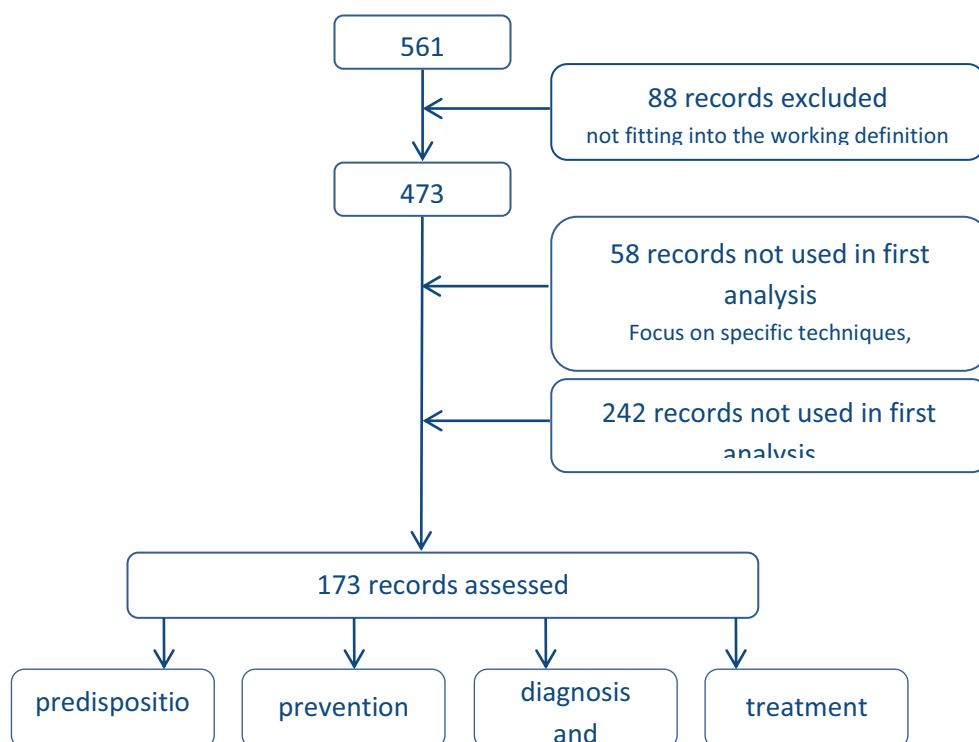


Figure 1: Flow chart for review selection and examination

2.2 Definition of personalized medicine

Though widely used in all fields of medicine, no official definition of personalized medicine exists. Several terms are circulating in (grey) literature, such as ‘personalized medicine’, ‘individualized medicine’, ‘precision medicine’, ‘stratified medicine’ etc. Definitions of these terms vary widely from narrow definitions focused around using genetic information for specific treatments, towards definitions rather taking into account a plethora of patients’ characteristics to guide prevention, diagnosis and treatment of diseases. A glimpse of the diversity of available definitions is given here:

- <http://www.nature.com/scitable/topicpage/pharmacogenomics-and-personalized-medicine-643>: *Personalized medicine is based on using an individual's genetic profile to make the best therapeutic choice by facilitating predictions about whether that person will benefit from a particular medicine or suffer serious side effects.*
- *Stratified medicine is an innovative treatment concept based on the use of genetic or other molecular information to select the best therapeutic strategy in order to improve health*

outcomes, such as effectiveness and safety, for a targeted group of patients sharing similar biological characteristics [2].

- Personalised medicine refers to a medical model using molecular profiling for tailoring the right therapeutic strategy for the right person at the right time, and/or to determine the predisposition to disease and/or to deliver timely and targeted prevention [18].
- <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=561717>. NCI dictionary: A form of medicine that uses information about a person's genes, proteins, and environment to prevent, diagnose, and treat disease.
- Personalised medicine aims at better predicting, preventing, and treating or curing diseases based on a patient's individual characteristics. It involves largely using knowledge on molecular biology and physiology for its application in medical practice in a way that promises to improve individual health [19].
- US President's council of Advisors on Science and Technology: Personalized medicine is the tailoring of medical treatment to the individual characteristics of each patient; to classify individuals into subpopulations that differ in their susceptibility to a particular disease or their response to a specific treatment so that preventive or therapeutic interventions can then be concentrated on those who will benefit, sparing expense and side effects for those who will not. The molecular methods that make personalized medicine possible include testing for variations in genes, gene expression, proteins, and metabolites, as well as new treatments that target molecular mechanisms. Test results are correlated with clinical factors – such as disease state, prediction of future disease states, drug response, and treatment prognosis – to help physicians individualize treatment for each patient [49].
- <http://www.minerva-ebm.be/nl/article.asp?id=1857>: ...Een brede interpretatie van 'gepersonaliseerde geneeskunde' is meer op zijn plaats en komt hierop neer dat zoveel als mogelijk beschikbare informatie (anamnestisch, psychosociaal, epidemiologisch, klinisch en technisch diagnostisch) wordt gebruikt om de beste therapeutische beslissing voor elke individuele patiënt te nemen.

It is of note that personalizing medical treatment based on molecular information is not the revolution of the 21st century. For example, the use of genetic information, such as human leukocyte antigen-matching for solid organ transplantation or blood transfusion based on ABO blood group antigens, has been standard of care for several decades. However, in recent years rapid technical advances have allowed the performance of high-throughput, high-density molecular analyses to depict the genomic, proteomic and epigenomic make-up of an individual at a reasonable cost [10].

Proposed working definition

Guided by the review of grey and scientific literature, as well as by the discussions held during the TWG5 experts meeting on 07/10/2013, we here propose the following working definition, which is adapted from the definition put forward by European Commission DG Health and Consumers and DG Research and Innovation in 2013 [18]. This definition also takes into account the definition of *stratified* medicine put forward by a Belgian expert group [2], the resolution of the Belgian Parliament with respect to personalized medicine [6], and is in line with the activities of the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE, ongoing study on genetic expression profiling tests for breast cancer and study on the importance of diagnostic tests for targeted therapy).

“Personalized medicine refers to a medical model that opposes the ‘one size fits all’ medical approach and uses **molecular or other profiling for **diagnostic and prognostic purposes**, for tailoring the right **therapeutic** strategy for the right person at the right time, to determine the **predisposition** to disease and/or to deliver timely and targeted **prevention**.”**

- ✓ In current practice ‘personalised’ medicine mainly stands for *stratified medicine* rather than for truly individualized medicine, i.e. patients are ‘stratified’ or divided in subgroups based on similar molecular/biological characteristics, called *biomarkers*.
- ✓ The ‘personalised’ approach can help achieve a *higher probability of desired outcomes* thanks to better-targeted interventions and *reduce the risk of undesirable adverse reactions*.
- ✓ In addition this approach allows a *better allocation of healthcare budgets* leading to more cost-effective health care systems, as also indicated in a recent report of the Flemish League against Cancer on the affordability of cancer care [67].
- ✓ *Heterogeneity*, between tumours as well as intratumoral, has to be taken into account when developing and implementing personalised approaches. Heterogeneity in cancer arises in large part from genetic variation, where the random mutation frequency in human cancer cells is over 100- to 500-fold greater than in adjacent normal cells [63]. The result is that different cancers may present different combinations of altered pathways, thus leading to distinct subtypes of cancers derived from a particular organ [26].

2.3 Concepts of personalized medicine

The objective of this literature review was to provide an overview of the scope of applications of personalized medicine in the field of oncology and their applications in the Belgian context. It was our aim to define general concepts, rather than trying to be exhaustive (which is not possible given the rapidly evolving nature of this research field). It was not our aim to assess the clinical activity nor the cost-effectiveness of the summarized interventions.

In the text below an overview is given of the concepts currently used or investigated in the field of personalized medicine. Only concepts fitting into the working definition of personalized medicine (determined in 0) were selected, i.e. those interventions that use molecular information to enhance risk-assessment, or preventive, diagnostic or treatment strategies. According to this definition, concepts were therefore classified into the domains of predisposition and risk-assessment; prevention; diagnosis, subclassification and prognosis; or treatment.

Predisposition & risk-assessment

Genetic testing and counselling

Five (5) % to 10% of all cancers develops in individuals who have inherited a genetic mutation conferring them heightened susceptibility to specific cancers [21]. In the past decades, many cancer susceptibility genes have been identified. Among the major inherited cancer syndromes are hereditary breast cancer and ovarian cancer, prostate cancer and colorectal cancer. (An extensive list of syndromes of cancer predisposition and their associated genes can be consulted in [21].)

As a consequence, in oncology, *genetic testing* is being used to identify individuals with germline mutations predisposing them to hereditary cancers [57]. Risk assessment by genetic testing is offered mainly for several well-defined, hereditary malignant diseases caused by germline mutations with high penetrance (High penetrance refers to the great likelihood that a tumour will be diagnosed during a patient's lifetime because of the respective germline mutation.) Examples include mutations of the tumour suppressor breast cancer susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2* genes, which increase risk for breast and ovarian cancer, or of the mismatch-repair genes that predispose an individual to Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC). Several other hereditary cancers are caused by high-penetrance genes. Inherited mutations are identified through commercial genetic testing, which for most genes includes both point mutations and large genomic rearrangements (deletions/duplications). The usefulness of this genetically determined risk estimate depends on its clinical validity (i.e. that a mutation should be associated with a sufficiently consistent level of risk) and the availability of effective interventions to offer to individuals at increased risk, which would not be offered without a documented genetic predisposition [51]. Identification of specific hereditary mutations also has been associated with differences in likelihood of metastatic disease and thus patient prognosis (cfr. below). Thus, this knowledge about the natural history of cancer susceptibility syndromes can be used to guide screening and evaluation of patients with these inherited mutations [42].

Since genetic testing has far-reaching ethical and medical outcomes, it is usually done according to well-defined guidelines developed by medical societies, entailing extensive interaction between family members and medical health providers. During *genetic counselling* information is provided to the tested individuals to increase their understanding of the time course and magnitude of their cancer risk, the options for enhanced surveillance, and the measures that they can take to reduce their risk.

Genome-wide association studies and direct-to-consumer genetic testing:

Mutations in high-penetrance genes (as described above) account for only a few cases in the population. Most forms of human cancers, however, show complex inheritance in the general population. Contributors to these complex patterns are probably combinations of genomic variants with rare-to-common frequency and low-to-intermediate penetrance. *Genome-wide association studies (GWAS)* have been conducted to compare the frequencies of genetic variants between affected and unaffected individuals. Data from these studies have identified many new loci in the human genome, which could moderately change cancer risk [58]. In contrast to high-penetrance genes, the effects of genes derived from GWAS are usually only moderate and are measured with odds ratios (or factor of effect). However, most genes and mutations underlying the findings of GWAS remain to be defined and the fact that the magnitude of associated risk currently is insufficient to clearly justify differential action, limits inclusion of low-risk cancer genes in patients' risk assessments. This may change in the (near) future with the advent of new screening technologies or biologically targeted pharmacologic prevention approaches. At present, the primary value of GWAS seems to be for provision of novel insights about mechanisms of disease rather than for risk prediction [51, 54].

Despite this, several companies already have been marketed genome-wide scans for disease and offered them directly to the public in a *direct-to-consumer* (DTC) format over the internet without

the involvement of a health care provider. These tests shift control of genetic testing from medical professionals to individuals. Not only these genomic profiles examine DNA variants, which typically have a minimal risk impact, and account for only a fraction of the heritable component of cancer; risk information provided to consumers does not account for family history or other known risk factors. In addition, the clinical validity and utility of personal genome scans for disease risk prediction remain for the most part unestablished [7, 57].

According to a perspective from scientific experts from the European academies of Science Advisory Council and the Federation of European Academies of medicine there is little clinical value at present for these tests, and caution is warranted [20]. In November 2013, the US Food and Drug Administration (FDA) ordered the withdrawal of these tests from the market as long as the clinical validation has not been proven [15].

Personalized ‘-omics’ profiling

Over the past years, massive parallel DNA-sequencing platforms have reduced the cost of rapid sequencing of entire human genomes greatly [65]. Currently, several high-speed sequencing technologies are already in use, usually referred to as next-generation technologies (next-generation sequencing, NGS), to test for disease susceptibility mutations or drug toxicity variants (cfr. also infra). This innovation will pave the way for personalised genetics and new options for predictive testing. Whereas currently, costs and labour constraints limit the number of patients who are eligible for genetic testing (as they are selected on stringent criteria based on personal and family history) NGS is supposed to increase accessibility for genetic testing since a larger number of patients can undergo genetic testing for familial cancer syndromes [65].

Also in this context, the 1000 Genomes Project seeks to characterise sequence variation in 1000 individuals to provide a baseline for further disease-oriented DNA-sequencing studies and to develop appropriate protocols and bioinformatics methods [1]. These developments may change the ways in which information is obtained about personal cancer risk.

Belgian situation

Genetic testing and counselling

Ongoing KCE study 2013-51 (GCP) Clinical practice guideline for testing individuals for inherited forms of cancer: study to define the criteria for initiating genetic testing and the genes that should be analysed in the context of genetic counselling of individuals with a presumed inherited predisposition for cancer. The focus will be on the most common conditions or syndromes.

Direct-to-consumer tests

Review on legislation on DTC genetic testing in seven European countries. *“In Belgium, no specific legislation forbids or regulates the provision of DTC genetic tests. A Royal Decree of 14 December 1987 (published in the Belgian Official Journal of 25 December 1987) lays down the rules for the provision of genetic testing in the Centres for Human Genetics. Genetic examinations are only reimbursed by statutory health insurance if they are carried out at one of the eight recognized Centres for Human Genetics. No information is provided about the potential provision of genetic testing outside this context. The only legal basis applying to DTC genetic tests could be found in article 2 of the Law on the practice of health-care professions (Royal decree n178 (B.S. 14.11.1967)),*

which stipulates that a physician should be involved in the practice of medicine. Hence, if a DTC genetic test falls under the practice of medicine, as a consequence, a physician should be involved and the law on patient rights would apply. In this respect, it is important to determine whether a DTC genetic test could be considered the ‘practice of medicine’ [8].

Recommendations of the Superior Health Council with regard to DTC genetic tests [61]: (1) Information provision to health care professionals and the general public; (2) Existing legislation doesn’t cover in a sufficient way DTC genetic testing; (3) Strengthening international regulatory oversight; (4) Implementation of a national regulatory oversight; (5) Regulating the offer not its use; (6) Further research and discussion is necessary.

Next generation sequencing for genetic tests

Current implementation status: survey (see below)

Prevention

Stratified screening

Screening is a prevention approach that investigates apparently healthy individuals looking for lesions or conditions that may develop into a serious pathological state. Of crucial importance for a screening program is that the benefits outweigh potential harms. One of the criticisms against current population screening guidelines is that they typically apply to the “average” person and may not be relevant to subgroups of the population with differing levels of risk. *Stratified screening* could be an answer to this problem. Using *genetic* information combined with family history, the monitoring of high-risk patients could be enhanced, including an earlier start and/or increased frequency of screening for segments of the population at higher absolute risk, and a later start and/or decreased frequency for those at lower risks. For example, individuals with mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes have a significant risk of developing breast cancer and may be candidates to undergo more regular screening [13]. Recent technological developments in genomics have also driven the interest in using *polygenic* inheritance as a risk stratifier next to age-based criterion for breast, colorectal, and prostate cancer screening programmes [31].

However, before incorporating genetic or polygenic information in intervention strategies, the following issues have to be considered: currently, it is unclear whether or not polygenic risk can contribute enough discrimination to make stratified screening worthwhile. Empirical data are lacking on population-based age-specific absolute risks combining genetic and non-genetic factors, on impact of polygenic risk genes on disease natural history, as well as information on comparative balance of benefits and harms of stratified interventions. In addition risk-stratified population disease prevention would have important implications for how screening is organized, how the generated information is handled, and would raise ethical, legal, and social issues [9, 12, 31]. Similar considerations were formulated in the recent report of the United Kingdom (UK) PHG Foundation on recommendations for stratified screening [48].

Chemoprevention

Chemoprevention encompasses the use of natural, synthetic or biological agents to reverse, suppress or prevent either the initial phases of carcinogenesis or the progression of premalignant cells to

invasive disease [28]. Three broad approaches have been described: ‘primary chemoprevention’ involves the administration of agents to the general ‘healthy’ population or to those without overt disease but with particular risk factors. (e.g. the administration of agents such as oltipraz, which induce phase I or II enzymes to modify carcinogen metabolism in an exposed population). ‘Secondary’ and ‘tertiary’ chemoprevention involve respectively the identification of individuals with premalignant lesions and administration of agents to prevent progression to invasive cancer (e.g. the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with colorectal adenomas) and the administration of agents to prevent recurrence or second primary cancers in individuals who have undergone successful treatment of early disease [59].

The potential value of chemoprevention has been demonstrated with trials in breast, prostate, cervical, skin and colorectal cancer and has led to the regulatory approval of 13 agents for treating precancers or for cancer prevention (Table 1) [47]. Currently used selection criteria for inclusion in studies are mainly clinicopathological variables (such as the detection of high-risk adenomas or aberrant crypts in the colon and rectum, or mammographic density in the breast). Future approaches are focusing on better identification of higher-risk individuals who are more likely to benefit and more tolerant of risks, and the identification and development of more specific and highly-targeted agents to personalise cancer prevention. The Early Detection Research Network of the National Cancer Institute (US) has a national programme to identify biomarkers associated with carcinogenesis utilising proteomic assessment of blood and urine [59, 69].

Table 1. FDA-approved agents for treating precancerous lesions or reducing cancer risk in associated cohorts.		
Agent indication	Targeted cohort in indication	End point in
Tamoxifen invasive breast cancer	Women with DCIS ^a after breast surgery and radiation	Reduce the risk of
Tamoxifen	Women at high risk for breast cancer (defined as >35 years of age with a 5-year predicted breast cancer risk >1.67%, as calculated with the Gail model)	Reduce
Raloxifene	Postmenopausal women at high risk for invasive breast cancer (note: Evista does not eliminate the risk of breast cancer. Patients lobular hyperplasia, >1 first-degree relatives with breast cancer, or a 5-year predicted risk >1.66%, as calculated with the modified Gail model). (starting Evista, and after beginning treatment they should continue regular breast exams and good medical practice.)	Reduction in risk of invasive breast cancer. Patients should have breast exams and mammograms in keeping with good medical practice.)
HPV vaccine (Cervarix) diseases caused by oncogenic	Girls and women 9–25 years of age	Prevention of the following
		HPVs 16 and 18:
		• Cervical cancer
		• CIN grade >2 and AIS
		• CIN grade 1
HPV vaccine (Gardasil)	Girls and women 9–26 years of age	Prevention of the following diseases caused by HPVs included in the vaccine:
		• Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers caused by HPVs 16 and 18:

		And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPVs 6, 11, 16, and 18
		<ul style="list-style-type: none"> • CIN grades 2/3 and cervical AIS • CIN grade 1 • VIN grades 2 and 3 • VaIN grades 2 and 3 • AIN grades 1–3
HPV vaccine (Gardasil)	Boys and men 9–26 years of age	Prevention of the following diseases caused by HPVs included in the vaccine: <ul style="list-style-type: none"> • Anal cancer caused by HPVs 16 and 18 And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPVs 6, 11, 16, and 18: <ul style="list-style-type: none"> • AIN grades 1–3
PDT with Photofrin	Males and females with HGD in Barrett esophagus	Ablation of HGD in Barrett esophagus patients who do not undergo esophagectomy
Celecoxib ^b	Males and females >18 years of age with FAP	Reduction in the number of adenomatous colorectal polyps in FAP as an adjunct to usual care (e.g., endoscopic surveillance, surgery)
BCG	Males and females with CIS of the urinary bladder	Intravesical use in the treatment and prophylaxis of CIS of the urinary bladder and for prophylaxis of primary or recurrent stage Ta and/or T1 papillary tumors after TUR
Valrubicin	Males and females with BCG-refractory CIS	Intravesical therapy of BCG-refractory CIS of the urinary bladder in patients for whom immediate cystectomy would be associated with unacceptable morbidity or mortality
Fluorouracil	Males and females with multiple AKs	Topical treatment of multiple AKs
Diclofenac sodium	Males and females with AKs	Topical treatment of AKs
PDT with 5-aminolevulinic acid	Males and females with AKs of the face or scalp	Topical treatment of minimally to moderately thick AKs of the face or scalp
Masoprocol ^c	Males and females with AKs	Topical treatment of AKs
Ingenol mebutate	Males and females with AKs on the face, scalp, trunk, and extremities	Topical treatment of AKs

^a DCIS, ductal carcinoma in situ; CIS, carcinoma in situ; Evista, raloxifene; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; AIS, adenocarcinoma in situ; VIN, vulvar intraepithelial neoplasia; VaIN, vaginal intraepithelial neoplasia; AIN, anal intraepithelial neoplasia; PDT, photodynamic therapy; Photofrin, porfimer sodium; HGD, high-grade dysplasia; TUR, transurethral resection; AK, actinic keratosis.

^b FDA labeling voluntarily withdrawn by Pfizer, February 2011.

^c Withdrawn from the US market, June 1996.

Belgian situation

Stratified screening

KCE Reports 172 Identifying women at risk for breast cancer/technical methods for breast cancer screening. Good Clinical Practice (GCP). Groups of women with high risk, but mainly based on family history, breast density ...

Chemoprevention

Not yet 'personalized' according to proposed definition (i.e. no stratification based on molecular biomarkers). For colorectal cancer: mutated PI3KA is being used as a biomarker for using aspirin as chemoprevention (but not yet validated in prospective trials?).

Diagnosis & prognosis / Diagnosis, subclassification & prognosis

Diagnosis and molecular subclassification

Classification of cancers is the first step towards predicting survival and choosing therapy and is largely based on the standard TNM classification system. For most cancers, diagnosis and subclassification of malignant tumours (still) rely on histologic analysis of stained tissue sections or cells. This pathologic classification often fails to give adequate information on prognosis, individualized treatment options or chance of recurrence. Advanced molecular analyses have revealed that most histopathologically defined tumour types present high inter-tumour heterogeneity and consist of numerous small molecular subsets which are driven by distinct molecular aberrations [43]. These *molecular tumour subclasses* have unique prognostic outcomes or responses to treatment, which could not be identified by traditional morphologic methods. Molecular analyses are now being used in addition to conventional histology to aid in the differential diagnosis of certain cancer types including breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, glioblastoma, haematological malignancies or to diagnose malignant diseases of uncertain histogenesis [13, 38]. A selective overview of examples of molecular markers used for diagnostic purposes, so-called *diagnostic biomarkers*, is given in

Table 2. Additional diagnostic biomarkers are reviewed in [41].

Remark: Biomarkers used for risk assessment and screening may also be applied to enhance cancer staging, refine prognosis or estimate response to biological therapy (see Figure 3 on page 26). However, characteristics that suit a molecular marker for one application might not do so for another. For example, a marker to be used in screening the general population must have an extremely high specificity to minimize false positives that necessitate costly or invasive follow-up studies and scare patients and their families needlessly. The same marker need not be so specific if used for high-risk populations and can be even less so once a cancer has been detected [35].

Table 2 Selective overview of types of cancer biomarkers used to guide diagnosis and therapeutic decisions

Diagnostic		
acute leukemias	<i>PML-RARA</i>	WHO 2008 classification of leukemia's
	<i>BCR-ABL1</i>	
	<i>CBFB-MYH11</i>	
	<i>ETV6-RUNX1</i>	
	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	
	<i>MLL-rearranged</i>	
	<i>TCF3-PBX1</i>	
	<i>RBM15-MKL1</i>	
MPD	<i>JAK2</i>	Mutations confirm diagnosis of clonal MPD

sarcomas	<i>SS18-SSX1/SSX2</i>	Synovial sarcoma
	<i>PAX3/ PAX7-FOXO1A</i>	alveolar rhabdomyosarcoma
	<i>EWSR1-FLI1</i>	Ewing's sarcoma
	<i>EWSR1-ERG</i>	
	<i>EWSR1-NR4A3</i>	Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
	<i>TAF15-NR4A3</i>	
	<i>EWSR1-ATF1</i>	Clear cell sarcoma (and angiomatoid fibrous histiocytoma)
	<i>EWSR1-CREB1</i>	
	<i>ASPSCR1-TFE3</i>	alveolar soft-part sarcoma (and renal cell carcinoma)
	<i>FUS-DDIT3</i>	Myxoid liposarcoma
<i>FUS-CREB3L2</i>	Low-grade fibromyxoid sarcoma	
<i>JAZF1-SUZ12</i>	Endometrial stromal sarcoma	
<i>ETV6-NTRK3</i>	Congenital fibrosarcoma (and secretory breast carcinoma)	
breast cancer	<i>ER</i> ; <i>ER-associated transcription factors</i> ; <i>KRT5</i> ; <i>KRT17</i> ; <i>LAMC2</i> ; <i>HER2</i>	Gene expression used for molecular subtyping of breast carcinoma; has also prognostic and predictive value [23]
Testicular cancer	HCG-β	Staging [36]
Prognostic		
CLL	<i>TP53</i>	Mutations are indicative of poor outcome
	<i>IGHV</i>	Lack of mutations is indicative of poor outcome
aML	<i>FLT3-ITD</i>	Mutations are indicative of poor outcome
mCRC	<i>BRAF</i>	Mutations are indicative of poor outcome
	Chromosomal instability (CIN)	CIN is indicative of poor outcome [34]
	<i>OncotypeDx</i>	Risk stratification (7-gene expression signature)
breast cancer	<i>OncotypeDx</i>	Risk stratification (21-gene expression signature)
	Mammaprint	Risk stratification (70-gene expression signature)
	IHC4	Risk stratification (4-protein IHC expression)
	<i>Circulating tumour cells</i>	Presence indicative of poor outcome [35]
Predictive/companion		
Efficacy		
NSCLC	<i>EGFR</i>	Mutations predict response to anti-EGFR antibodies (gefitinib, erlotinib)
	<i>ALK</i>	Rearrangements predict response to ALK-inhibitors (crizotinib)
GIST	<i>KIT</i> and <i>PDGFRA</i>	Mutations predict response to c-KIT/PDGFR inhibitors (imatinib)

mCRC	<i>RAS</i>	Mutations predict lack of response to anti-EGFR antibodies (cetuximab, panitumumab)
Melanoma	<i>BRAF</i>	Mutations predict response to specific BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib)
breast cancer	<i>HER2</i>	Gene amplifications or overexpression predicts response to anti-HER2 antibodies (trastuzumab, lapatinibi, pertuzumab)
	<i>ER, PR</i>	Overexpression predicts response to hormone therapy
	<i>OncotypeDx</i>	21-gene expression signature predictive for chemotherapy
	<i>Mammaprint</i>	70-gene expression signature predictive for chemotherapy
CML	<i>BCR-ABL1</i>	Rearrangements predict response to tyrosine-kinase inhibitors (imatinib)
glioma	<i>MGMT</i>	Methylation predicts response to alkylating hormone therapy agents [27]
Toxicity		
Colorectal and breast cancer	<i>DPYD</i>	Mutations predict toxicity to 5-fluorouracil chemotherapy
Breast cancer	<i>CYP2D6</i>	Mutations predict toxicity to hormone therapy
Disease monitoring		
CML	<i>BCR-ABL1</i>	Minimal residual disease detection
aPML	<i>PML-RARA</i>	Minimal residual disease detection
aLL	<i>IGHV-TCR</i> rearrangements	Minimal residual disease detection
Pancreatic cancer	CA19-9	Disease monitoring [36]
Ovarian cancer	CA125	Disease monitoring [36]
All cancers, general	Glucose metabolism - ¹⁸ F-FDG PET	glucose uptake in highly metabolically active malignant cells Diagnostic, prognostic, therapeutic marker

aLL, acute lymphoblastic leukemia; aML, acute myeloid leukaemia; aPML, acute promyelocytic leukemia; BRCA1, breast cancer 1, early onset; BRCA2, breast cancer 2, early onset; CA, cancer antigen; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; DPYD, dihydropyrimidine dehydrogenase; EGFR, epidermal growth factor receptor; GIST, gastro-intestinal stromal tumors; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; LAMC2, laminin γ 2; KRT, keratin; mCRC, metastatic colorectal cancer; MGMT, methylguanine methyltransferase; MPD, myeloproliferative diseases; NSCLC, non-small-cell lung cancer, PDGFRA, platelet-derived growth factor A; PR, progesterone receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WHO, World Health Organization.

Adapted from [22]. Additional sources: [14, 23, 34]. Additional examples can be found in [38].

Prognostic biomarkers

Traditionally, assessment of prognosis in cancer was based on clinicopathological parameters (such as tumour classification, stage and grade) and disease-related measurable variables, like demographic characteristics sex and age [36]. As mentioned above, the recognition that clinical outcome significantly varies among patients within the same stage and is related to the extended inter-tumour molecular heterogeneity, has led to the uptake of molecular biomarkers in routine prognosis assessment. These *prognostic biomarkers* are usually indicators of tumour cell proliferation, dedifferentiation, angiogenesis, invasion or metastasis and aid, either alone or in combination with classic parameters, to predict the natural course of individual cancers, distinguish 'good outcome' from 'poor outcome' tumours, and guide the decision of whom to treat (or how aggressively to treat) [27, 39].

Currently available markers range from individually DNA-based markers (e.g. the association between microsatellite instability and improved prognosis in colorectal cancer [51]), RNA-, protein-based (e.g. preoperative serum levels of carcinoembryonic antigen as diagnostic and prognostic measure for colorectal cancer) or cellular tests to high-throughput 'signatures' or 'profiles' of different molecular characteristics. The use of multi-gene expression signatures has already been developed for breast, colon and haematologic cancers and has empowered the identification of prognostic subclasses [3, 38]. Multi-gene patterns have the advantage to be more accurate than single-molecule markers. However, choosing which genes to include in the pattern adds an additional layer of statistical complexity, prompting new developments in biostatistics, bioinformatics and data visualization [30]. In addition, there is concern about the incorporation of gene-expression signatures into routine clinical practice before confirmation of their efficacy from suitably powered, randomized, controlled trials [38].

In

Table 2 (page 32) a number of examples of biomarkers currently being applied for prognostic purposes are presented.

High-throughput analyses

With the increasing availability of newer, more powerful, and cheaper technologies such as multiplex mutational screening, NGS, array-based approaches, comparative genomic hybridization, mass spectrometry, etc. that can determine gene copy numbers, methylation, expression, and others, as well as more sophisticated interpretation of high-throughput molecular information using bioinformatics tools like signatures and predictive algorithms, cancers will routinely be characterized in the near future [14]. This will expand the range of potentially informative biomarkers to include the sequence and profiles of expression levels of DNA, RNA, and protein as well as metabolites for clinical decision making at different levels. Not only these new technologies can be used for 'molecular staging of tumours' to improve classification, but also in-depth knowledge of the behaviour of the tumour with regard to aggressiveness and propensity to metastasise will have prognostic as well as therapeutic implications [65]. The first milestone of full clinical implementation of NGS in oncology will probably be of a targeted type, e.g. covering the exomes of a few hundred genes, instead of whole genomes; other '-omics' approaches may follow.

Belgian situation

Diagnostic and prognostic biomarkers

KCE study (ongoing): (multi-)gene expression profiling tests for breast cancer.

BE situation: use/implementation of commercial tests vs in house tests for personalized medicine: survey (cfr. section 0. on page 43)

Next generation sequencing and other advancing technologies

Current implementation status: survey (cfr. section 0. on page 43)

Treatment

Prediction of treatment efficacy and toxicity

In recent years, genomic sequencing and other large scale ‘-omics’ approaches have been tremendously enlarging our molecular understanding of cancer causation and progression. The observation that only a proportion of patients with a particular type of malignancy benefits from a specific treatment can now, at least in part, be explained by the biological heterogeneity of tumours. In fact, response rates for patients with different types of advanced cancer to currently available drugs varies from about 10% to >90% [27]. This acknowledgment has led to a drift away from the traditional one-size-fits-all standardized approach towards a more personalized treatment strategy.

Whereas, in the past, selection of the most appropriate therapeutic strategy was mostly based on the anatomical origin of the tumour, stage, histological grade, patient age and performance status, these selection criteria are now increasingly being reinforced by so-called *predictive* or *companion biomarkers* [16]. Predictive biomarkers may be defined as markers of cellular or molecular origin, that are used in combination with therapy to prospectively help predict likely *response* or *resistance*. Predictive biomarkers may also aid in the selection of therapeutic *dose* as well as the likely development of severe *toxicity* [16]. Predictive biomarkers are the cornerstone of *stratified medicine* as they allow identifying patient subpopulations (the predicted “responders”), which are more likely to respond to a specific treatment. Also, the availability of validated tests to assess the presence or absence of these biomarkers is crucial. The terms ‘*companion diagnostic testing*’ or ‘*theranostics*’ are often employed to indicate these tests used to select the appropriate therapy. By means of this *personalized* or *stratified* approach, response rates and survival outcomes may be improved and unnecessary side effects and toxicity of treatment will be reduced, especially in individuals predicted to be “non-responders” to a particular treatment [13].

In the section below, a subdivision is made into the fields of systemic therapy, radiotherapy and surgery in order to highlight some specific concepts of optimizing predictive treatment strategies.

Systemic therapy

Targeted therapy, companion diagnostics and pharmacogenomics

One of the hallmark concepts of personalized medicine is the development of so-called molecular *targeted agents* or *biological therapeutics*. Unlike the drugs used in conventional chemotherapy that non-specifically kill replicating cells, these targeted agents are designed to specifically interfere with key molecular events that are responsible for the proliferation, survival, angiogenesis or spread of cancer cells. The genes involved in these cellular pathways are frequently mutated as a consequence of somatic alterations, which directly contribute to the abnormal growth of the cancer cell. As a

result, the presence or absence of mutations within these genes can have a profound effect on a patient's response to a specific targeted therapy.

Because these compounds act on selective molecules, their efficacy is limited if indiscriminately administered to all patients, but they may significantly affect (overall and disease-free) survival when treatment selection is driven by molecular profiles. As already indicated above, the efficacy of these targeted agents thus highly depends on the identification of appropriate predictive biomarkers (*companion diagnostics*), that enable selection of patient populations that are most likely to benefit from these drugs treatment [13, 14, 16]. This selection process is schematically presented in Figure 1. Predictive markers of *efficacy/response* are usually direct targets of these drugs, molecules that signal downstream of the primary target, molecules involved in DNA repair or polymorphisms in genes involved in drug metabolism [17, 22]. One of the first successful examples of such a targeted approach is trastuzumab, an antibody directed against HER2, and approved in 1998 by the US FDA for the treatment of patients with metastatic breast cancer overexpressing HER2 [16]. Other examples of targeted therapies with their companion biomarkers are given in

Table 2 (page 32). Research has revealed that it is important to consider the context of the tumour when selecting targeted therapies based on molecular genotyping [43]. Different types of tumours may originate from different cellular types and are frequently driven by different combinations of genetic alterations. An example is the successful treatment of malignant melanomas showing *BRAF* mutations with BRAF inhibitors. However, in *BRAF* mutated colorectal cancers, these BRAF inhibitors are not as effective suggesting more complex underlying mechanisms [25]. Besides being predictors of response, somatic mutations in tumours may also be used to predict *resistance* to therapy, as for example in the case of colorectal cancers where activating mutations in *RAS* have been established as a predictive marker for resistance to the EGFR-specific antibodies cetuximab and panitumumab ([24] and

Table 2).

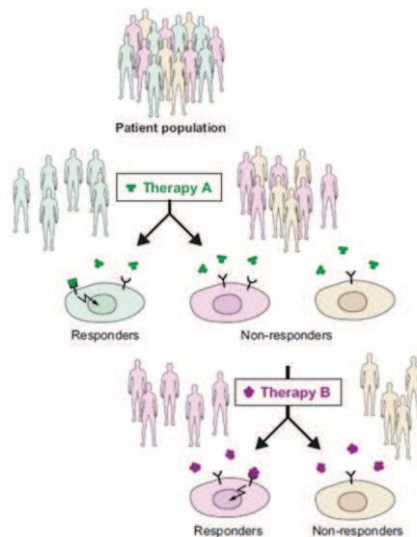


Figure 1. Individualized therapy for cancer patients. The patient population is composed of individuals with different molecular characteristics. The personalized approach is based on the

analysis of individual genetic and/or proteomic profiles for selecting the most appropriate tumour treatment [55].

Outcome of cancer treatment is not only determined by the variation in the molecular make-up of the tumour itself. Inter-patient *germline* variations may also affect the pharmacokinetics (i.e. how the drug is absorbed, distributed, metabolized, and excreted) or pharmacodynamics (i.e. how the drug interacts with its target and its mechanism of action) of a drug, and hence may have potential to predict *treatment dose* and *safety*. Predictive biomarkers of toxicity are usually genes that encode drug-metabolizing enzymes, drug transporters, or drug targets [13]. In familial breast cancer, for example, genetic variations in the *CYP2D6* gene encoding an enzyme involved in drug metabolism have been related with reduced survival in individuals treated with the drug tamoxifen. The study or clinical testing of hereditary genetic variation that gives rise to different responses to drugs was historically referred to as *pharmacogenetics*. As genome-wide integrative analyses have been increasingly employed in the last decade, the term pharmacogenetics has gradually evolved into *pharmacogenomics*, which generally refers to the application of genomic technologies to study how somatic tumoral DNA as well as germline genes modulate drug responses among individuals [68].

In recent years, the development of targeted drugs has been achieved with repeated success and a multiplicity of companion biomarkers have become available or been introduced as a routine diagnostic test for various cancer types. This evolution towards personalized medicine has led, so far, to the inclusion of more than 20 pharmacogenomic biomarkers corresponding to approximately 30 anti-cancer agents in drug package inserts and to the recommendation by the FDA/European Medicines Agency (EMA) at different levels (dd. feb2013; listed in [68]). In

Table 2 a number of examples of these predictive or companion biomarkers are presented in combination with the therapy they help to predict. The majority of the available companion diagnostics is being used in combination with targeted agents (necessitated by the selective nature of this kind of therapy.) Some biomarkers are also available to guide decisions on the use of chemotherapy. With regard to immunotherapy, the only immunotherapeutic drugs that are FDA-approved at present are ipilimumab (target: immune inhibitory checkpoint CTLA4) and Provenge (target: cells overexpressing PAP). Predictive biomarkers for immunotherapy are currently not yet available and are limited to the (pre-)clinical research level [5, 44, 52].

Future targeted therapies and biomarkers

With the availability of increasing numbers of novel targeted drugs approved or in experimental phases, there is now an emerging need to move away from single-biomarker analysis towards more high-throughput analyses of potentially *actionable* biomarkers on which selection of targeted therapies may be based (see also section High-throughput analyses on page 35). Dropping costs of innovative large scale technologies will further stimulate multi-analyte testing from panels of mutated genes, gene expression profiles, to exome and whole-genome sequencing [38, 54]. High-throughput analyses of biomarkers may positively influence overall cost-effectiveness as combining analyses of multiple clinically actionable biomarkers in one specimen, instead of performing individual sequential analyses, will reduce referral times and enhance early targeted treatment [22].

This should be translated into better outcomes with increased survival benefit, resulting in more cost-effective treatment.

De novo and acquired resistance remains a major limitation of molecularly targeted drugs, just as was the case with cytotoxic chemotherapy. Resistance results from intra-tumour genetic heterogeneity as well as from Darwinian clonal evolution following the selective pressure of therapy. The solution to the inevitable challenge of polygenic cancer drug resistance is to identify not only all exploitable molecular abnormalities but also the full range of resistance mechanisms and thereafter to employ precision combinatorial targeted therapy matched specifically to the fully defined tumour profile. If resistant clones are present at low frequency in the primary tumour, an important question is whether they could be detected at an early stage, thus influencing the choice of primary therapy. Deep sequencing of cancer genomes is capable of detecting small numbers of resistant cells and so could inform up-front combination treatment strategies that might minimize the chances of the resistant clones ever expanding to dominate the tumour-cell population [38]. The future of such truly individualized therapies will require not only complete drugging of all possible targets in the cancer genome but also the development of an enhanced comprehensive portfolio of companion predictive biomarkers [22]. Large-scale cancer genome studies, such as the International Cancer Genome Consortium and the Cancer Genome Atlas, are already applying NGS technologies to tumours from 50 different cancer types to generate more than 25,000 cancer genomes at genomic, epigenomic, and transcriptomic levels. The aim is to generate a complete catalogue of oncogenic mutations, some of which may prove to be new therapeutic targets [45]. Additionally, using advanced molecular information, old drugs that may have been dismissed as ineffective in a broader category of cancer patients, or drugs being used to treat other diseases, could be reintroduced into clinical trials that are focused on a specific cancer subgroup to investigate novel effects [13].

Radiotherapy

Resulting from the recognition that all patients are individual and respond differently to the standard radiotherapy, much efforts have been done to optimize radiotherapy by improving treatment from the physical and technological standpoint (i.e. *adaptive radiotherapy* to functional changes that occur during the course of the treatment, such as precision in dose delivery, optimization of treatment plans etc.). With regard to individualization of radiotherapy by including patient's individual biological biomarkers into treatment decisions (*biological optimization*), advances are being made, but remain largely at the research and pre-clinical level [56].

Predictive biomarkers for efficacy

Nowadays, several pre-treatment parameters such as tumour histology, stage, grade and performance status are used in clinical practice to prescribe the best available radiological treatment. Biological parameters related to the tumour as well as the surrounding normal tissue are rarely taken into account. However, because of inter-patient tumour heterogeneity and the anatomical and biological changes of tumours during treatment, predictive biomarkers could be extremely useful in the selection of the primary treatment, and in the early assessment of treatment efficacy [71]. This would allow treatment intensification in patients who are likely to respond while preventing the use of ineffective therapies with the associated normal tissue toxicity in other patients. Potential predictive biomarkers include indicators of tumour hypoxia, tumour metabolism, DNA repair genes and cancer stem cells [46, 62, 71]. Although a number of them have been shown

to be promising in experimental and clinical studies, none of these markers have yet been adequately validated to justify widespread introduction into clinical practice [71]. Progress in personalising radiotherapeutic treatment has also been enabled by advances made in non-invasive functional and molecular imaging (cfr also section below on Molecular imaging).

‘-Omics’ research in radiotherapy

Many patients exhibit high radiosensitivity and may develop radiation-induced early and late side effects which cannot be predicted by dosimetric, treatment, or demographic factors alone. Predicting a patient's tumour radioresistance as well as radiosensitivity of the normal tissue would allow a more personalized treatment. Current research approaches are applying high-throughput technologies to analyse the molecular profile of the tumour's (e.g. by means of proteomic research) as well as that of the patient's normal tissue (by means of genomics research) [29, 33]. The latter research field, also called *radiogenomics*, is based on the hypothesis that normal genetic variations are responsible for most of the variation in toxicity between patients and is focused on the identification of new relevant predictive biomarkers that are associated with radiotherapy adverse effects [29].

Surgery

Few references with regard to ‘personalized surgery’ in the field of oncology were found in PubMed. Currently, personalized surgical oncology in clinic, in the sense of using individual molecular information to guide surgery decisions, is restricted to the use of single biomarkers in some specific cases, such as genetic testing to identify high-risk patients (*BRCA* mutation carriers) breast cancer patients who may benefit from bilateral mastectomy rather than breast conserving surgery [72].

Although mainly restricted to the research level at present high-throughput molecular analyses may become implemented in personalized oncological surgery. For example, as classic clinicopathologic factors are suboptimal to predict the risk of ipsilateral breast cancer recurrence and/or contralateral cancer in breast cancer patients, DNA methylation profiling and GWAS may reveal genetic variants (single-nucleotide polymorphisms (SNP) and copy number variants (CNV)) for risk-stratification-based personalized surgery [53, 72].

Another example includes metabolite-based profiling as a means of providing non-invasive preoperative information to guide surgical (or other therapeutic) interventions. The cancer metabolism represents a field ideal to metabolic profiling because its metabolism differs substantially from normal cells, especially that of the glucose and phospholipid metabolism. In addition, the metabolome responds to stimuli nearly instantaneously thereby permitting assessment of tumour response to environmental perturbations such as drug treatment or surgical resection on a nearly real-time basis [11, 40]. For instance, metabolic profiling may be a potential method for on-line analysis of resection margins during breast cancer surgery to reduce the number of re-surgeries and risk of local recurrence [4].

Disease monitoring

Biomarker analysis from tissue, serum or other biofluids

A number of molecular biomarkers, mostly as a single analyte, are already being used for disease monitoring or detection of recurrence in certain cases. Examples are minimal residual disease detection by means of PCR of fusion transcripts, mutated or overexpressed genes in haematological cancers (*molecular relapse*), or the monitoring of serum cancer markers in the case of certain solid cancers (see also

Table 2).

With the advent of high-throughput technologies, and the continuing discovery of marker candidates, it is expected that emerging biomarkers such as circulating tumour cells, cell-free tumour DNA/RNA, glycoproteins etc. in large-scale targeted quantitative assays will be applied in near future for enhanced monitoring of therapeutic interventions.

Molecular imaging

Imaging also plays a key role in monitoring tumour response to therapy and detecting tumour recurrence. Advances in molecular imaging technologies have led to the introduction of metabolic and functional information as a supplement to anatomic imaging [50]. Molecular imaging has the advantage to enable pertinent and non-invasive monitoring of molecular *imaging biomarkers* in cancer patients before and during therapy. An array of sophisticated molecular imaging technologies are now available for use in preclinical and clinical settings, including positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI), ultrasound, and optical imaging [32]. The imaging modalities that are currently most important in the management of cancer are CT, PET/CT and MRI and may be useful for evaluating tumour-related phenomena including angiogenesis, apoptosis, proliferation, metabolism, hypoxia and drug resistance [36].

One of the best studied imaging biomarkers for the assessment of treatment response in experimental and clinical investigations, is the use of PET with 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose integrated with CT (¹⁸F-FDG PET/CT). ¹⁸F-FDG intensity on a PET image represents the extent of glucose uptake by highly metabolically active malignant cells [71]. Monitoring changes in the ¹⁸F-FDG metabolism may be of value for the evaluation of systemic therapies, as for example is being tested for the follow-up of imatinib treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST, [64]). In addition, molecular imaging is also being evaluated for the monitoring of changes after surgery, or radiation therapy. An overview of applications of molecular imaging for personalized cancer care is given in [32, 71].

Besides monitoring of tumour responses to therapy, molecular imaging has also enormous potential for diagnosis and staging, e.g. ¹⁸F-FDG PET/CT (cfr.

Table 2). In US, the Centres for Medicare and Medicaid Services reimburse most oncological indications of FDG-PET, such as staging or restaging of lung cancer, breast cancer, colorectal, oesophageal and other gastrointestinal cancers, head and neck cancers, lymphoma, and melanoma. In Europe, reimbursement for PET studies varies between countries, but generally substantially

fewer indications are covered. For example, in Germany, so far non-small-cell lung cancer is the only indication that has been approved for reimbursement by the national health care system.

Belgian situation

Planned KCE study: 'Targeted therapy, importance of the diagnostic test' – focus on specificity of diagnostic test

Study/survey on the use/implementation of commercial vs 'in house' companion diagnostic tests?

Approaches and tools for personalized medicine

Technologies

A large array of molecular techniques can be used for personalised medicine. Commonly used techniques in molecular pathology include PCR, fluorescence *in situ* hybridization (FISH), immunohistochemistry (IHC), and sequencing. More recently, the completion of the human genome project opened a new horizon for personalized medicine analysis by using high-throughput analysis [13]. These include:

- Next-generation sequencing: genome, exome, transcriptome, epigenome, ...
- SNP analysis and haplotype mapping
- Microarrays (mRNA microarray, miRNA microarrays, DNA arrays (array comparative genomic hybridization), and protein arrays)
- Mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy (proteomics, metabonomics)
- Genome-wide association studies
- Imaging technologies: positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), computed tomography (CT), MRI, MRSI, ultrasound, and optical imaging [32]
- Databases/bioinformatics

A common trend among these tools is their ability to simultaneously analyse hundreds or thousands of targets. This multiparametric approach is likely to improve the sensitivity, specificity, and accuracy of new biomarkers. In addition to the acceleration of biomarker discovery, high-throughput analysis allows a better understanding of the "cross-talk" or interaction between different molecules in the pathogenesis of cancer (i.e. pathways).

Challenges associated with large scale technologies

Clinical implementation of these technologies will present major logistical challenges that include the routine performance of technically demanding assays in a timely manner; implementation of internal quality control and external quality assessment programs; relatively high initial setup costs; clinical validation, regulation, and reimbursement; and data reporting and storage [13, 37, 65, 66, 70].

As genome sequencing declines in cost, the availability of specific genomic information will no longer be limiting. Rather, our ability to parse these data and our decision whether to use it will become primary [54].

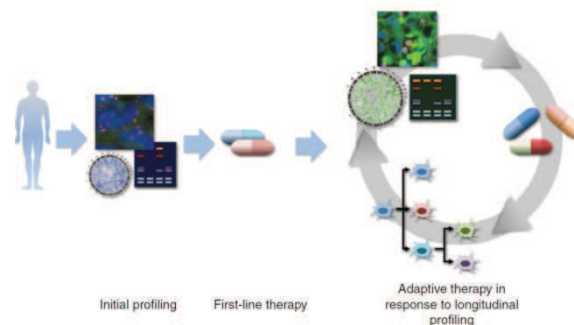


Figure 2. Envisaging the future of personalized medicine for cancer treatment. Future approaches will be based on adaptive therapy in response to information from tumour profiling using multiple technologies, including next-generation sequencing to identify predictive and resistance biomarkers, and incorporating analyses of clonal, morphological, and anatomical heterogeneity and their variations longitudinally in real time [22].

2.4 Recommendations

Based on the literature review on concepts of personalized medicine, it was found that:

- Biomarkers are of crucial importance in all defined domains (risk-assessment; prevention; diagnosis and tumour classification; therapy)
- A plethora of techniques and tests are applied for assessing biomarkers:
 - In-house vs. commercial tests
 - Single analyte, multiplex, high-throughput

Based on the findings of the literature review and the challenges put forward by the experts during the TWG5 meetings (see **Error! Reference source not found.**), the following **recommendations** are formulated:

1. **Reinforce the support to translational research**

e.g. by continuation of A29 of the Cancer Plan, but in a more structured way, for example by focusing on development of biomarkers, companion diagnostics

This is in line with

- *RESOLUTIE gepersonaliseerde geneeskunde (2012): “bevorderen onderzoek + ontwikkeling biomarkers” [6]*
- *Publication Superior Health Council with regard to Public Health Genomics (2010): “bevorderen translationeel onderzoek” [60]*
- *White paper Awada et al. [2]*

2. **Enhance the transparency/clarity on the use and implementation of molecular diagnostic test in the defined domains ‘risk-assessment’ – ‘prevention’ – ‘diagnosis and tumour classification’ – ‘therapy’**

e.g. by survey for colorectal cancer: map usage of molecular tests (single assays to high-through-put technologies, in-house or commercial)

- survey among practitioners (oncologists and gastroenterologists)
- survey in laboratories (Centres Human Genetics, pathology labs, molecular biology labs)

⇒ Enhance standardisation, validation of tests

⇒ Reference centres for certain techniques?

Cfr.

- *RESOLUTIE gepersonaliseerde geneeskunde (2012): “implementatie biomarkers, farmacodiagnostische technologieën” [6]*
- *Publication Superior Health Council with regard to Public Health Genomics (2010): “integratie genomica in praktijk ; referentiecentra” [60]*
- *KCE study GCP guidelines genetic testing (2014): “only certain tests in accredited centra”*
- *Planned KCE study on diagnostic tests for ‘targeted therapie’*

⇒ Transparency nomenclature

3. **Coupling diagnostic tests to therapy**

Cfr.

- *RESOLUTIE gepersonaliseerde geneeskunde (2012) [6]*
- *Planned KCE study on diagnostic tests for ‘targeted therapy’*
- *RIZIV: recommendation A. Waeytens (expert meeting TWG5)*

2.5 Glossary

This part is still under construction.

Biomarker: Molecular markers can be cytogenetic markers (e.g. structural and numerical aberrations in chromosomes) or cytokinetic (e.g. number of S-phase cells as a marker for the proliferation status), genetic (e.g. fusion genes caused by transformation, SNPs, mutations, chromosomal aberrations, changes in DNA copy number, microsatellite instability), epigenetic (or underexpressed transcripts, regulatory RNAs such as microRNAs, methylation status of DNA), cancer antigens (e.g. cell-surface receptors such as CD20, tumour antigens such as PSA, phosphorylation sites, carbohydrate determinants, peptides released by tumours into serum, urine, sputum, nipple aspirates or other body fluids), or of cellular origin (e.g. circulating tumour cells).

An overview of FDA approved biomarkers and their clinical use, dating from 2005, is given in [36]. An overview of sources, types and potential applications of biomarkers is given in Figure 3.

S. Nowsheen et al. /Cancer Letters 327 (2012) 142–152

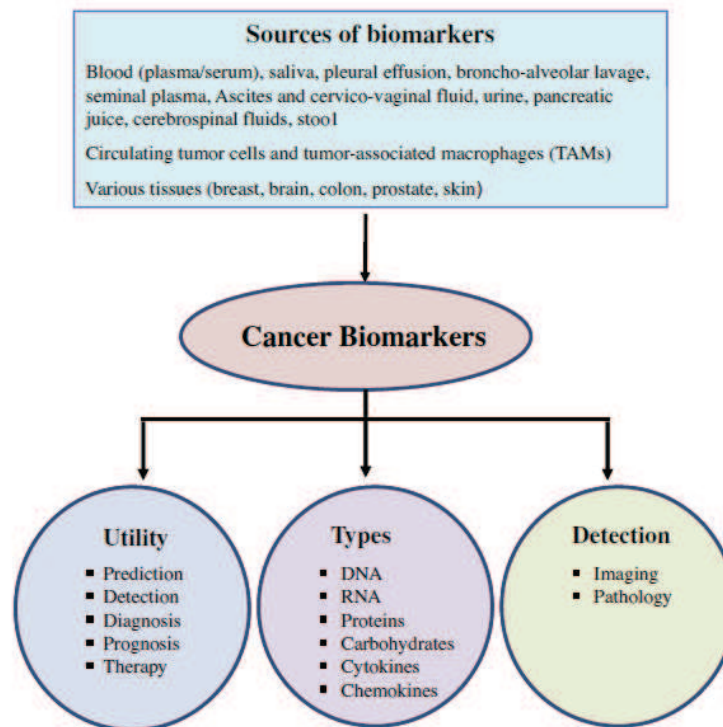


Fig. 1. Overview of cancer biomarkers: sources, types, and potential applications.

Figure 3

Genomics: the quantitative study of genes, regulatory, and noncoding sequences

Transcriptomics: RNA and gene expression

Proteomics: protein expression

Metabolomics: metabolites and metabolic networks

Pharmacogenomics: the quantitative study of how genetics affects host responses to drugs

Cancer genome: The entire set of unique DNA that makes up a specific cancer.

Deep sequencing: Genetic sequencing at sufficiently high coverage to identify low-frequency mutations.

Epigenomic: Pertaining to changes in the regulation of the expression of gene activity without alteration of genetic structure.

Genome wide association study: An approach used in genetics research to look for associations between many (typically hundreds of thousands) specific genetic variations (most commonly single-nucleotide polymorphisms) and particular diseases.

Inactivating mutation: A change in the DNA sequence of a specific gene that results in loss of biologic function.

Messenger RNA (mRNA): RNA that serves as a template for protein synthesis. *Microarray-based profiling:* The use of gene-expression signatures from cancer samples to define some aspect of outcome (e.g., recurrence rates and drug response).

MicroRNA: A short regulatory form of RNA that binds to a target RNA and generally suppresses its translation by ribosomes.

Next-generation sequencing: DNA sequencing that harnesses advances in miniaturization technology to simultaneously sequence multiple areas of the genome rapidly and at low cost.

Quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR): A laboratory technique based on the polymerase chain reaction, which enables both detection and quantification of gene expression.

Small interfering RNA: A short, double-stranded regulatory RNA molecule that binds to and induces the degradation of target RNA molecules. *Transcriptomic:* Pertaining to the study of the transcriptome, the set of all RNA molecules in any population of cells; the examination of the expression level of messenger RNA is typically carried out with the use of DNA microarray platforms.

2.6 Reference list

1. 1000 Genomes Project. 2014. (GENERIC)
Ref Type: Online Source
2. Awada, Annemans L, Broeckx D, Pauwels P, Simoens S, Van Belle S, Van Cutsem E, Van Hoof E, De Grève J. Stratified Medicine: a call for action. *Belg J Med Oncol* 2013; 15-19
3. Baehner FL, Lee M, Demeure MJ, Bussey KJ, Kiefer JA, Barrett MT. Genomic signatures of cancer: basis for individualized risk assessment, selective staging and therapy. *J.Surg.Oncol.* 2011; 103:563-573
4. Bathen TF, Geurts B, Sitter B, Fjosne HE, Lundgren S, Buydens LM, Gribbestad IS, Postma G, Giskeodegard GF. Feasibility of MR metabolomics for immediate analysis of resection margins during breast cancer surgery. *PLoS.One.* 2013; 8:e61578
5. Bedognetti D, Balwit JM, Wang E, Disis ML, Britten CM, Delogu LG, Tomei S, Fox BA, Gajewski TF, Marincola FM, Butterfield LH. SITC-iSBTc Cancer Immunotherapy Biomarkers Resource Document: online resources and useful tools - a compass in the land of biomarker discovery. *J.Transl.Med.* 2011; 9:155
6. Belgische Kamer van Volksvertegenwoordigers - Chambre des Représentants de Belgique. Resolutie betreffende gepersonaliseerde geneeskunde en de uitdagingen voor ons gezondheidszorgsysteem - Résolution relative à la médecine personnalisée et aux défis pour notre système de soins de santé. DOC530648/008. 13-7-2012. (GENERIC)

Ref Type: Bill/Resolution

7. Bellcross CA, Page PZ, Meaney-Delman D. Direct-to-consumer personal genome testing and cancer risk prediction. *Cancer J.* 2012; 18:293-302
8. Borry P, van Hellemond RE, Sprumont D, Jales CF, Rial-Sebbag E, Spranger TM, Curren L, Kaye J, Nys H, Howard H. Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries. *Eur.J.Hum.Genet.* 2012; 20:715-721
9. Chowdhury S, Dent T, Pashayan N, Hall A, Lyratzopoulos G, Hallowell N, Hall P, Pharoah P, Burton H. Incorporating genomics into breast and prostate cancer screening: assessing the implications. *Genet.Med.* 2013; 15:423-432
10. Dammann M, Weber F. Personalized medicine: caught between hope, hype and the real world. *Clinics.(Sao Paulo)* 2012; 67 Suppl 1:91-97
11. Davis VW, Bathe OF, Schiller DE, Slupsky CM, Sawyer MB. Metabolomics and surgical oncology: Potential role for small molecule biomarkers. *J.Surg.Oncol.* 2011; 103:451-459
12. Dent T, Jbilou J, Rafi I, Segnan N, Tornberg S, Chowdhury S, Hall A, Lyratzopoulos G, Eeles R, Eccles D, Hallowell N, Pashayan N, Pharoah P, Burton H. Stratified cancer screening: the practicalities of implementation. *Public Health Genomics* 2013; 16:94-99
13. Diamandis M, White NM, Yousef GM. Personalized medicine: marking a new epoch in cancer patient management. *Mol.Cancer Res.* 2010; 8:1175-1187
14. Dietel M, Johrens K, Laffert M, Hummel M, Blaker H, Muller BM, Lehmann A, Denkert C, Heppner FL, Koch A, Sers C, Anagnostopoulos I. Predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther.* 2013; 20:211-221
15. Downing NS, Ross JS. Innovation, risk, and patient empowerment: the FDA-mandated withdrawal of 23andMe's Personal Genome Service. *JAMA* 2014; 311:793-794
16. Duffy MJ, Crown J. Companion biomarkers: paving the pathway to personalized treatment for cancer. *Clin.Chem.* 2013; 59:1447-1456
17. Duffy MJ, O'Donovan N, Crown J. Use of molecular markers for predicting therapy response in cancer patients. *Cancer Treat.Rev.* 2011; 37:151-159
18. European Commission DG Health and Consumers and DG Research and Innovation. Commission Staff Working Document: Use of '-omics' technologies in the development of personalised medicine. 25-10-2013. (GENERIC)

Ref Type: Report

19. European Commission DG Research and Innovation. Conference Summary Report: European Perspectives in Personalised Medicine. 13-5-2011. (GENERIC)

Ref Type: Report

20. Fears R, ter M, V. The perspective from EASAC and FEAM on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur.J.Hum.Genet.* 2013; 21:703-707

21. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin.Oncol.* 2005; 23:276-292
22. Gonzalez de CD, Clarke PA, Al-Lazikani B, Workman P. Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2013; 93:252-259
23. Gruver AM, Portier BP, Tubbs RR. Molecular pathology of breast cancer: the journey from traditional practice toward embracing the complexity of a molecular classification. *Arch.Pathol.Lab Med.* 2011; 135:544-557
24. Heinemann V, Douillard JY, Ducreux M, Peeters M. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer -- an example of personalised medicine in action. *Cancer Treat.Rev.* 2013; 39:592-601
25. Hertzman JC, Egyhazi BS. BRAF inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol.Ther.* 2013;
26. Horswell S, Matthews N, Swanton C. Cancer heterogeneity and "the struggle for existence": diagnostic and analytical challenges. *Cancer Lett.* 2013; 340:220-226
27. Kalia M. Personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2013; 62 Suppl 1:S11-S14
28. Kelloff GJ, Johnson JR, Crowell JA, Boone CW, DeGeorge JJ, Steele VE, Mehta MU, Temeck JW, Schmidt WJ, Burke G, . Approaches to the development and marketing approval of drugs that prevent cancer. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 1995; 4:1-10
29. Kerns SL, Ostrer H, Rosenstein BS. Radiogenomics: using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. *Cancer Discov.* 2014; 4:155-165
30. Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative consensus report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin.Cancer Res.* 2010; 16:3299-3318
31. Khoury MJ, Janssens AC, Ransohoff DF. How can polygenic inheritance be used in population screening for common diseases? *Genet.Med.* 2013; 15:437-443
32. Kircher MF, Hricak H, Larson SM. Molecular imaging for personalized cancer care. *Mol.Oncol.* 2012; 6:182-195
33. Lacombe J, Azria D, Mange A, Solassol J. Proteomic approaches to identify biomarkers predictive of radiotherapy outcomes. *Expert.Rev.Proteomics.* 2013; 10:33-42
34. Legolvan MP, Taliano RJ, Resnick MB. Application of molecular techniques in the diagnosis, prognosis and management of patients with colorectal cancer: a practical approach. *Hum.Pathol.* 2012; 43:1157-1168
35. Li-Pook-Than J, Snyder M. iPOP goes the world: integrated personalized Omics profiling and the road toward improved health care. *Chem.Biol.* 2013; 20:660-666

36. Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat.Rev.Cancer* 2005; 5:845-856
 37. Malagelada JR. Diseases of the digestive tract: is prevention possible and feasible? *Dig.Dis.* 2011; 29:255-263
 38. McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N.Engl.J.Med.* 2011; 364:340-350
 39. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. *J.Clin.Oncol.* 2005; 23:9067-9072
 40. Mirnezami R, Kinross JM, Vorkas PA, Goldin R, Holmes E, Nicholson J, Darzi A. Implementation of molecular phenotyping approaches in the personalized surgical patient journey. *Ann.Surg.* 2012; 255:881-889
 41. Narayan Bhatt A, Mathur R, Farooque A, Verma A, Dwarakanath B. Cancer biomarkers - current perspectives. *Indian J Med Res* 2010; 132:129-149
 42. Nathanson KL. Using genetics and genomics strategies to personalize therapy for cancer: focus on melanoma. *Biochem.Pharmacol.* 2010; 80:755-761
 43. Ogino S, Fuchs CS, Giovannucci E. How many molecular subtypes? Implications of the unique tumor principle in personalized medicine. *Expert.Rev.Mol.Diagn.* 2012; 12:621-628
 44. Ogino S, Galon J, Fuchs CS, Dranoff G. Cancer immunology--analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat.Rev.Clin.Oncol.* 2011; 8:711-719
 45. Pajic M, Scarlett CJ, Chang DK, Sutherland RL, Biankin AV. Preclinical strategies to define predictive biomarkers for therapeutically relevant cancer subtypes. *Hum.Genet.* 2011; 130:93-101
 46. Parliament MB, Murray D. Single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes as predictors of radioresponse. *Semin.Radiat.Oncol.* 2010; 20:232-240
 47. Patterson SL, Colbert MK, Hawk E. Cancer chemoprevention: successes and failures. *Clin.Chem.* 2013; 59:94-101
 48. PHG Foundation. Stratified screening for cancer: Recommendations and analysis from COGS. 2013. (GENERIC)
- Ref Type: Report
49. President's Council of Advisors on Science and Technology. President's Council of Advisors on Science and Technology. *Priorities for Personalized Medicine.* 2008. (GENERIC)
- Ref Type: Report
50. Pysz MA, Gambhir SS, Willmann JK. Molecular imaging: current status and emerging strategies. *Clin.Radiol.* 2010; 65:500-516
 51. Robson M, Offit K. Inherited predisposition to cancer: introduction and overview. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2010; 24:793-797

52. Rossi M, Botta C, Correale P, Tassone P, Tagliaferri P. Immunologic microenvironment and personalized treatment in multiple myeloma. *Expert.Opin.Biol.Ther.* 2013; 13 Suppl 1:S83-S93
53. Roukos DH. Genetics and genome-wide association studies: surgery-guided algorithm and promise for future breast cancer personalized surgery. *Expert.Rev.Mol.Diagn.* 2008; 8:587-597
54. Salari K, Watkins H, Ashley EA. Personalized medicine: hope or hype? *Eur.Heart J.* 2012; 33:1564-1570
55. Silvestri A, Pin E, Huijbers A, Pellicani R, Parasido EM, Pierobon M, Petricoin E, Liotta L, Belluco C. Individualized therapy for metastatic colorectal cancer. *J.Intern.Med.* 2013; 274:1-24
56. Sovik A, Malinen E, Olsen DR. Adapting biological feedback in radiotherapy. *Semin.Radiat.Oncol.* 2010; 20:138-146
57. Speicher MR, Geigl JB, Tomlinson IP. Effect of genome-wide association studies, direct-to-consumer genetic testing, and high-speed sequencing technologies on predictive genetic counselling for cancer risk. *Lancet Oncol.* 2010; 11:890-898
58. Speicher MR, Geigl JB, Tomlinson IP. Effect of genome-wide association studies, direct-to-consumer genetic testing, and high-speed sequencing technologies on predictive genetic counselling for cancer risk. *Lancet Oncol.* 2010; 11:890-898
59. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. *Br.J.Cancer* 2013; 109:1-7
60. Superior Health Council. Publication of the Superior Health Council n° 8565: Public health genomics in Belgium. 2010. (GENERIC)
Ref Type: Report
61. Superior Health Council. Publication of the Superior Health Council n° 8714: Direct-to-consumer genetic testing services. 2012. (GENERIC)
Ref Type: Report
62. Thoms J, Bristow RG. DNA repair targeting and radiotherapy: a focus on the therapeutic ratio. *Semin.Radiat.Oncol.* 2010; 20:217-222
63. Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. *J.Intern.Med.* 2012; 271:111-121
64. Treglia G, Mirk P, Stefanelli A, Rufini V, Giordano A, Bonomo L. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating treatment response to imatinib or other drugs in gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Clin.Imaging* 2012; 36:167-175
65. Ulahannan D, Kovac MB, Mulholland PJ, Cazier JB, Tomlinson I. Technical and implementation issues in using next-generation sequencing of cancers in clinical practice. *Br.J.Cancer* 2013; 109:827-835

66. van RT, Marsh S. Improving oncology outcomes through targeted therapeutics will require electronic delivery systems. *Future.Oncol.* 2011; 7:649-656
67. Vlaamse Liga tegen Kanker. Hoe blijft de kankerbehandeling betaalbaar? Aanbevelingen voor een kwaliteitsvolle, toegankelijke en duurzame kankerzorg. 2013. (GENERIC)
Ref Type: Report
68. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics.* 2013; 14:315-324
69. Wu X, Patterson S, Hawk E. Chemoprevention--history and general principles. *Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 2011; 25:445-459
70. Xuan J, Yu Y, Qing T, Guo L, Shi L. Next-generation sequencing in the clinic: promises and challenges. *Cancer Lett.* 2013; 340:284-295
71. Yaromina A, Krause M, Baumann M. Individualization of cancer treatment from radiotherapy perspective. *Mol.Oncol.* 2012; 6:211-221
72. Ziogas D, Roukos DH. Genetics and personal genomics for personalized breast cancer surgery: progress and challenges in research and clinical practice. *Ann.Surg.Oncol.* 2009; 16:1771-1782

Part III: 'Molecular testing in Oncology in Belgium'

3.1 Minutes of the 3th meeting of the TWG 'Personalized medicine'

Attendees: De Virion Sylviane (Cancer Centre), Engels Hilde (NIHDI), Haustermans Karin (UZ Leuven), Hulstaert Frank (KCE), Kholmanskikh Olga (FAMHP), Peeters Marc (College of Oncology), Lenaerts Liesbeth (Cancer Centre), Remue Eline (Cancer Centre), Tejpar Sabine (UZ Leuven), Van Cutsem Eric (UZ Leuven), Van den Bulcke Marc (Cancer Centre), Vander Steichel Didier (Foundation against Cancer), Waeytens Anouk (NIHDI)

Excused: Focan Christian (CHC St. Joseph), Lauwers Erwin (Flemish League against Cancer), Van den Bogaert Saskia (FPS Public Health)

Absent: Maddalena Frédéric (UC Louvain), De Grève Jacques (UZ Brussel)

Date: 25 March 2014

Welcome and 'tour de table'

The working group welcomed new members: Dr. Frank Hulstaert (KCE), Prof. Dr. S. Tejpar (UZ Leuven) and Dr. Didier Vander Steichel (Foundation against Cancer).

Presentation and discussion of literature review

The working document 'TWG5 - working plan and draft review' which was sent to the members of TWG5 on 20 March 2014, was briefly presented by the Cancer Centre. The scope of TWG5, as well as the methodology and a short summary of the literature review were clarified.

Discussion by the members of TWG5:

- With regard to the proposed working definition for Personalized Medicine, it was suggested to explicitly include 'prognosis' as well.
- Additional remarks or suggestions to the literature review can be made before 11 April 2014.

Presentation of two related initiatives

KCE projects on 'personalized medicine' - Dr. F. Hulstaert

Presentation:

- KCE project: 'Gene expression profiling tests in breast cancer - an HTA'.
This project is ongoing. A first expert meeting already took place.
- KCE project: 'Importance of diagnostic tests in personalized medicine'.
The project has to be started yet. The focus will be on cost-effectiveness and feasibility.
The importance of the specificity of diagnostic tests was exemplified by means of the ICER (incremental cost effectiveness ratio). The impact of the specificity of a test on ICER is larger for smaller target groups. The cost of the test has a lower impact than the specificity of the test.

Discussion by the members of TWG5:

- It was underscored by the members of TWG5 that it is essential to have a link between the evaluation of drugs on the one hand and companion diagnostics on the other hand. (The importance of the connection between the efficacy of diagnostic tests and patient outcome was already put forward by the KCE in 2005; KCE reports vol. 20A).
- Dr. A. Waeytens added that discussions within the NIHDI on this subject are ongoing, but the outcome depends on legal and political issues.
- It was argued that the role of the pharmaceutical industry in the financial contribution of these tests needs consideration as well.
- Centralisation of expertise in the performance of diagnostic tests was proposed as a means to enhance effectiveness.
- The KCE concluded by saying that the work currently being performed by the Cancer Centre on personalized medicine may be of use for KCE to distil new potential stumbling blocks for further (HTA) analyses.

'SPECTAprogram' initiative at EORTC - Prof. Dr. S. Tejpar

Background: the fast evolving scientific knowledge has led to the recognition that colorectal cancer is a heterogeneous disease. The creation of mutation, methylation and gene expression maps has enhanced the molecular subtyping of colorectal cancers. This molecular characterization opens perspectives to optimize patient allocation in upcoming trials through 'molecular stratification'.

The EORTC SPECTAprogram proposes a model for optimizing clinical trial access integrating solutions for biomarker validity and robustness of assay methodologies. In the SPECTAprogram all key stakeholders are represented: patients, pharmaceutical industry sector, diagnostic and technology companies, regulators, academia, EU commission and payers. To date, SPECTAplatforms have been launched for 5 different cancer types. For colorectal cancer, 'SPECTAcolor' aims to increase the access to relevant biomarker-defined trials by creating an open but centralised molecular biomarker screening infrastructure for integrated analyses. The platform could also aid to enhance the evaluation of off-label use of oncological drugs. 'SPECTAcolor' is currently operational at the academic level.

Discussion by the members of TWG5:

- The SPECTAprogram deserves attention as a future approach.
- It was considered to be a strength of the SPECTAprogram to have all stakeholders involved, including regulatory bodies as the EMA. However, the role of European as well as national regulators in the regulation of quality control of diagnostic tests needs further attention.
- Standardization of molecular techniques to assess biomarkers used in different laboratories should be pursued.

Organisation of a survey in the field of colorectal cancer

Given the importance of biomarkers in the field of personalized medicine and the wide range of molecular techniques used to assess them (in-house vs. commercial tests; single analyte vs multiplex vs high-throughput technologies), the Cancer Centre presented a proposal for the organisation of a survey to map the usage of molecular tests for personalized medicine in Belgium. It was proposed to organise this via a web-based survey using LimeSurvey and to restrict the survey to one single type

of cancer, namely colorectal cancer. The results and consecutive conclusions could however be used as a model for the usage of molecular tests in other types of cancers.

The proposed survey consists of

- a list of biomarkers currently used in the field of personalized medicine
- a questionnaire about this list of biomarkers, in two parts:
 - (a) to the practitioners (oncologists, gastroenterologists)
 - asking whether and when the biomarker tests is used, and where it is performed (in-house or not)
 - (b) to the laboratories (Centres of Human Genetics, pathology labs, molecular biology labs; the list of target laboratories will be obtained via the WIV-ISP division 'quality of medical laboratories' and/or BELAC).
 - asking for the accreditation of the lab, whether the biomarker tests is used, which technology is applied, how it is financed and whether there is an accreditation for the test (type ISO 15189).

Discussion by the members of TWG5:

- The questionnaire used in the KCE report on molecular diagnostics (KCE reports vol. 20A, 2005) could be used as a basis for the creation of the survey.
- As it is hard to identify the target practitioners via nomenclature or ATC number, it was suggested to send the survey to all 106 Belgian centres with an oncological care program or program for basic care in oncology. To enhance participation, the survey should be sent with the support of the FPS Public Health.
- A draft survey (structure + content) will be developed by the Cancer Centre and send for approval to the members of TWG5 by e-mail.

Conclusions and next steps

Interactions with related KCE projects, and potential contributions to the EORTC by the Cancer Centre were put forward.

The members of TWG5 agreed with the organisation of a survey to map the usage of molecular tests used for 'personalized management' of colorectal cancer in Belgium.

Next steps:

Next steps		Who?	How?	Deadline
Literature review	provide comments on review to Cancer Centre	members of TWG5		11 th April 2014
	finalization of review text	Cancer Centre		11 th April-May 2014
Survey	development of a draft	Cancer Centre		April 2014

	survey			
	provide members of TWG5 with draft survey for approval	Cancer Centre	correspondence via e-mail	Second half of April 2014
	provide comments on draft survey to Cancer Centre	members of TWG5	correspondence via e-mail	Early May 2014
	organisation of web-based survey	Cancer Centre		April-May 2014
	launch survey	Cancer Centre		Early June 2014
	analysis of data	Cancer Centre		Summer 2014
Final report: 1/3/25 position paper	interpretation survey	Cancer Centre		September 2014
	study: comparison with foreign situation [France (INCA)/The Netherlands (IKNL)]	Cancer Centre		May-August 2014
	Compilation review + survey into position paper	Cancer Centre		August-September 2014
TWG5 meetings	presentation of survey results and progress of final report	members of TWG5	meeting	September 2014
	presentation final report	members of TWG5	meeting	November-December 2014

3.2 Limesurvey on ‘Molecular testing in colon cancer in Belgium’

3.2.1 Context and purpose

Molecular oncology testing (cellular, molecular, genomic technologies) to detect (genomic) molecular alterations underlying cancer holds great promise to improve personalized management of cancer. Yet knowledge limitations regarding the delivery of testing services may constraint the translation of scientific advancements into effective health care. The effective and appropriate delivery of molecular oncology testing for sporadic cancer relies on a coordinated system of referral and interpretation involving both physicians and laboratory professionals. In Ontario, Canada, appropriate referral is a responsibility of physicians who request laboratory analysis, and those cancer laboratories that receive patient samples for testing but lack the capacity to conduct molecular oncology testing [5]. Such "referral laboratories" must submit relevant samples to the smaller number of "testing laboratories" in the province with the professional and technological credentials to conduct molecular oncology testing.

The purpose of this web-based survey is examining the attitudes and practices of laboratories that perform molecular oncology testing (i.e., testing laboratories), laboratories that refer samples for MOT (i.e., referring laboratories), and physicians who order or utilize molecular oncology testing. The purpose is to gather information on the organisation of the performance of molecular assays and the implementation of molecular technologies for personalized medicine in Belgium.

Provide a snapshot of the ‘state-of-art’ of diagnostic molecular biology testing in clinical laboratory medicine

3.2.2 Biomarker tests

List of biomarkers

Resulting selection following remarks M. Peeters (02042014) & S. Tejpar (25032014)

Table 3 Overview of cancer biomarkers used for diagnosis and treatment of colorectal cancer - reduced

Biomarker	Type of test – commercial kits ?	Indication
Microsatellite Instability (MSI)	PCR or IHC (tumour) for MMR genes resp. proteins (MSH2, MLH1, MSH6, or PMS2)	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposition (lynch syndrome) [4] • Prevention (stratified screening – not yet) • Diagnosis + classification • Prognostic • Predictive for 5-FU
<i>BRAF (specify mutation?)</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Predisposition (lynch syndrome) • Diagnosis + classification • Prognostic • Predictive for anti-EGFR antibodies (needs validation?)
<i>APC</i>	Direct sequencing	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposition (FAP/AFAP)
<i>MYH</i>	Direct sequencing	<ul style="list-style-type: none"> • Predisposition MYH-associated polyposis (MAP) [4]

<i>PTEN</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Predisposition for Cowden syndrome [4]
CEA	ELISA (serum)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis and classification • Prognostic • Disease monitoring
(K/N)RAS	Sanger sequencing, pyrosequencing, allele-specific real-time PCR, DNA endonuclease based method, PCR clamping, and melting curve analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Prognostic? Needs validation? • Predictive for anti-EGFR antibodies (FDA-EMA approved)
OncotypeDx	RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> • Prognostic
<i>DPYD</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Predictive for toxicity to 5-FU (EMA approved)
<i>UGT1A1</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Predictive for toxicity to irinotecan [3]
EGFR	IHC FISH, qPCR, CGH, direct sequencing, IHC	<ul style="list-style-type: none"> • Prognostic? • Predictive (copy number or polymorphisms) for anti-EGFR antibodies [6] – EMA approved [No link between EGFR expression (IHC) and response to EGFR inhibitors.] Needs validation?

NEW TECHNIQUES? [2]

Maken jullie gebruik van moleculaire platforms; zoja via commercieel platform, of niet

High-throughput genotyping

epigenetics

miRNA dysregulation

SNPs

proteomics

3.2.3 Target audience:

* Centres with **oncological care programs (OCP)**

Information obtainable form FOD-VVVL

* Target **practitioners**

Medical doctors Oncology, anatomo-pathologists, clinical biologists

* Target **laboratories** through accreditation via BELAC

Pathology labs: ISO15189 required for tests defined under Art33bis

Clinical biology labs: ISO15189 required for tests defined under Art33bis + KRAS testing

Centres for Human Genetics: for 80% of activities (as in Art33) BELAC accreditation is required.

Cfr. KCE report 65C 'organisation and financing of genetic testing in Belgium': "in most of the CHG it was impossible to obtain an exhaustive overview of all tests performed and invoiced to NIHDI"

List of accredited medical laboratories

http://economie.fgov.be/nl/ondernemingen/leven_onderneming/kwaliteitsbeleid/Accreditatie/geac_crediteerde_instellingen/medische_laboratoria_MED/

WIV-ISP - Division 'quality of medical laboratories'

Recognition of laboratories via Royal Decrees

3.2.4 Proposal Survey

See Annex II

Part IV : “Next Generation Sequencing in the Clinic – Targeted Therapies”

4.1. Minutes of the 4th meeting of the TWG ‘Personalized Medicine’

Attendees: Bours Vincent (CHU de Liège), De Grève Jacques (UZ Brussel), De Keersmaecker Sigrïd (WIV-ISP), De Schutter Harlinde (Cancer Registry), D’Haene Nicky (Hopital Erasme), Guiot Yves (UCL), Haucotte Geneviève (NIDHI), Hulstaert Frank (KCE), Kholmanskikh Olga (FAMHP), Lauwers Erwin (Flemish League against Cancer), Lenaerts Liesbeth (Cancer Centre), Mourin Anne (UCL), Pauwels Patrick (UZA), Peeters Marc (UZA, College of Oncology), Sotiriou Christos (Jules Bordet Institute), Tejpar Sabine (UZ Leuven), Vandenberghe Peter (UZLeuven), Vander Steichel Didier (Foundation against Cancer), Vannuffel Pascal (IPG), Van Campenhout Christel (WIV-ISP), Van Damme Nancy (Cancer Registry), Van de Walle Philippe (WIV-ISP), Van den Bogaert Saskia (FPS Public Health), Van den Bulcke Marc (Cancer Centre), Van Laere Steven (GZA), Van Nerom Anne (WIV-ISP), Van Roy Nadine (representing Speleman Franki, UGent), ,

Excused: Cokelaere Kristof (Jan Yperman Ziekenhuis, College Oncology), Deleyn Sophie (BELAC), Engels Hilde (NIHDI), Haustermans Karin (UZ Leuven), Salgado Roberto (GZA), Somers Ellen (BELAC), Van Cutsem Eric (UZ Leuven), Van Eyken Liesbet (Cancer Registry), Van de Peer Yves (VIB, UGent), Waeytens Anouk (NIHDI)

Absent: Aftimos Philippe (Jules Bordet Institute), Awada Ahmad (Jules Bordet Institute), Bandora Théophile (BELAC), Detiffe Jean-Pol (OncoDNA), Dirix Luc (Sint-Augustinus), Focan Christian (CHC St. Joseph), Heimann Pierre (Hopital Erasme), Laes Jean-François (OncoDNA), Lambert Frédéric (CHU de Liège), Maddalena Frédéric (UC Louvain), Maetens Marion (Jules Bordet Institute), Piccart Martine (Jules Bordet Institute), Praet Marleen (UGent), Salmon Isabelle (Hopital Erasme), Vermeulen Peter (GZA)

Date: 1 July 2014

Welcome and ‘tour de table’

The origin and purpose of the thematic working group (TWG) on ‘Personalized Medicine’ of the Cancer Centre was explained by the Cancer Centre: in 2013 this TWG was created on demand of the Minister of Public Health in order to identify opportunities, bottlenecks and needs in the field of personalized medicine and to develop propositions for new measures for the Cancer Plan that could support the optimal implementation of personalized medicine into the Belgian clinical practice. In this TWG, stakeholders of academia, officials, regulators, hospitals and patients are represented.

A request to investigate the possibility of reimbursing next-generation sequencing (NGS) in the clinic within the framework of the current nomenclature was recently presented by a group of anatomico-pathologists to the NIHDI (representatives: Sabine Tejpar and Roberto Salgado). At a consultative meeting, it was decided that the topic could best be handled within the TWG on ‘Personalized Medicine’. The final goal of this project is to evaluate whether it is feasible and how to introduce and

reimburse NGS in the clinical practice. The project will be elaborated in a joint effort between the Cancer Centre and the KCE.

Update of the activities of the TWG 'Personalized Medicine'

The activities performed by the TWG thus far were briefly presented by Liesbeth Lenaerts (see also ppt in annex). They can be summarized in 4 steps:

Step 1: Determination of a common working definition and a review of 'personalized approaches in oncology'. This review will be prepared for submission in a scientific journal. A poster presentation on the activities of the TWG was already given on the WIN2014 Symposium (Paris, June 2014; see poster in attachment)

Step 2: A web-based LimeSurvey among physicians and laboratory quality managers on the use of 12 molecular assays for personalized management of colorectal cancer. The invitation for the survey will be sent to the coordinators of the oncological care programs at the end of August 2014. The coordinators will be asked to forward the survey to all physicians involved in colorectal cancer care, and to all laboratory quality managers. The survey will be open for 1 month. Results will be analysed in October 2014.

It was remarked by the attendees that the identification of problems with regard to the use of molecular assays for personalized oncology may be disease specific and that subsequent surveys on other types of cancer may be needed as well. The CC replied that this survey is only the first attempt in obtaining an overview on the use of molecular tests in clinical practice. Based on the results and learning from possible bottlenecks, in a second phase, other relevant types of cancers will be covered.

Step 3: Investigating the introduction of NGS in the clinic → see point 3 and 4.

Step 4: Compilation of the scientific evidence (via literature review) and contextual evidence (via survey) into a final report, which will also contain a position paper with evidence-based, contextual and governance supported propositions for new measures in the field of personalized medicine. The final report will be presented at the Coordination Platform of the Cancer Centre at the end of 2014. A detailed planning of the progress of the survey and final report can be found in the ppt in annex.

Presentation 'Optimization of molecular testing in Belgium - a proposal for next generation sequencing'

As a representative of the anatomico-pathologists, Sabine Tejpar explained in her presentation the problems with current diagnostic kits (single gene tests) and the need for using NGS panels in diagnostics (see ppt in annex).

The goals of a multistakeholder exercise on 'NGS in the clinic' will be:

- To study the feasibility of NGS in routine practice;
- to perform a HTE-assessment of NGS vs. current practices;
- to assess comparability and potential outperformance with current practice;
- To develop high-performance databases for genomic data storage;

- Implementation of a centralized model for NGS-testing.

The following issues were raised during discussion with the attendees:

- ✓ Defining a clinical relevant panel:
 - Current existing panels are limited. Research will be needed to list all clinical relevant mutations useful for the BE situation
 - The design of the panel should be flexible to allow future adaptations
 - Every cancer type has its own needs. For every cancer type it is necessary to evaluate
 - which markers should be included (prognostic, diagnostic, predictive)
 - which aberrations should be analysed by means of NGS, and which aberrations should be analysed by other techniques (FISH, IHC)

Will germline mutations influencing therapy (toxicity markers) be included as well?

 - whole exome sequencing (WES) or even whole genome sequencing (WGS) may be needed to detect non-actionable mutations as well. It was however decided for the current project to focus on the use of targeted sequencing for actionable mutations.
- ✓ Defining technical performance criteria
 - Heterogeneity of tumours is an important challenge
 - Criteria and SOPs need to be developed for sampling preparation, sequencing, bio-informatics pipeline (variant calling, coverage, threshold of mutations) and reporting
 - Input is required from molecular biologists. A questionnaire was already sent to the laboratories currently performing NGS to request the coordinates of the persons that are responsible for performing NGS.
- ✓ The question was asked whether pharma should be included in future discussions, according to the INCA model (France) where the technology (NGS) is reimbursed (instead of reimbursing per mutation) and pharma is participating in the costs.
- ✓ Running research and clinical samples on the same platform is not estimated a problem for accreditation, as training of the personnel working on diagnostic samples is included in the accreditation criteria.
- ✓ The idea of centralisation needs to be carefully worked out since it has an impact on the activities of laboratories in Belgium that continue to perform single assays.
- ✓ Detection of germline mutations. Clarity should be created in the specific roles of geneticists versus oncologists.

Presentation of KCE projects on 'Personalized medicine'

Frank Hulstaert briefly presented the KCE projects currently ongoing within the field of personalized medicine:

- KCE project: 'Gene expression profiling tests in breast cancer - an HTA'.
This project is ongoing. A first expert meeting already took place.
- KCE project: 'Targeted medicine, the importance of the diagnostic'.
The project will focus be on the cost-effectiveness and feasibility of diagnostic tests. In particular it will focus on the costs of panel testing by NGS. These cost-analyses of NGS will be part of the feasibility study 'NGS in the clinic' (see also under point 5). The following 12

specific questions that should be answered in the context of the feasibility study were presented:

	Research Question/ Topic
1	What is targeted medicine in oncology and what are companion diagnostics, including next generation sequencing panel tests.
2	How are targeted therapy and companion diagnostics regulated in Belgium (and abroad)?
3	How are companion diagnostics ISO accredited and quality assured in Belgium (and abroad)?
4	What are the results of the EQA rounds for companion diagnostics in Belgium (and abroad)?
5	How are targeted therapy and companion diagnostics reimbursed in Belgium (and abroad)
6	What is the (companion) diagnostic (article 33 and 33bis) test volume and budget by tumor type in Belgium?
7	What companion diagnostics are used in Belgian centres treating colon cancer (compared with treatment guidelines) ?
8	What are the costs and test characteristics of selected companion diagnostics in oncology (in trials versus in routine use, if known)?
9	What are the costs and test characteristics of panel tests based on next generation sequencing (in comparison with tests used in phase 3)?
10	What is the impact of the companion diagnostic sensitivity and specificity, and cost on treatment cost-effectiveness?
11	What is the expected budget impact of introducing NGS panels?
12	What RIZIV-INAMI (research) financing / registry can be used to introduce NGS panels in Belgium (and how is this done abroad)?

It was indicated that interaction, and as much as necessary, integration of the outcomes of these studies into the activities of the TWG would be preferred.

Presentation of the feasibility study 'NGS in the clinic'

The request of the NIHDI to start evaluating the feasibility of introducing NGS in the clinical setting and in particular to investigate the conditions for reimbursing such innovative technologies was explained by the Cancer Centre (see ptt in annex). This feasibility study will be coordinated as a joint project of the KCE and the Cancer Centre within the framework of the TWG5.

The main objectives of the feasibility study are:

- a (literature) study on the evidence: delineating the type of indications for which NGS can be applied, defining the clinically relevant gene panels in consensus; assessing the (clinical) utility, validity of proposed markers for NGS application;
- a cost evaluation on the introduction of NGS technology (see also point 4.)
- establishing a suitable registration method of the NGS analyses

A detailed description of the deliverables of the feasibility study and the timing can be found in the ppt in annex.

Essential topics to be taken up in the feasibility study are:

- Common terminology – glossary of terms
- List of relevant indications
- List of relevant Companion diagnostics
- List of NGS gene panels & Platforms
- Define Test performance parameters
- Reimbursement scheme (nomenclature, art 33.bis)
- Bioinformatics analysis
- Statistical analysis
- Registration items and format
- Informed consent (bioethical committee - privacy commission?)
- Genetic counselling issues

The results of this feasibility study will serve as a basis for the development of conditions to participate in a NIHDI pilot project with a temporary research financing for the reimbursement of NGS in the clinic. The main aim of this pilot project will be to evaluate the conditions for reimbursing NGS by the NIDHI nomenclature. This research project of the NIHDI is planned to start in 2015.

General discussion, conclusions and next steps

The suggestions from the attendees and the elements raised during the presentation of Sabine Tejpar (see point 3) were in concordance with the objectives of the proposed feasibility study (point 4 and 5). The attendees agreed with the proposed method of working.

Working groups will be determined based on the essential topics that were presented and elaborated during the meeting. The Cancer Centre together with the KCE will be responsible for developing these working groups. An invitation will be sent the first half of July 2014 to the attendees to participate in these working groups. Working groups can start to elaborate on these themes as from August 2014. A first draft report is expected to be ready at the end of 2014. The report is expected to be published in March 2015. Some of the items that will be completed will become part of the report, other items may be completed later; the report will then refer to these as ongoing activities.

Exchange of information will be organised via the e-room of the Cancer Centre, which is expected to be operational within a few weeks.

4.2. Feasibility study: ‘Next-Generation-Sequencing in the Clinic – Targeted therapies’

Introduction

The rapid changes in technology for cancer diagnostic purposes and for guiding the rational use of molecular targeted therapies invokes the necessity to assess novel molecular testing strategies, such as ‘next-generation-sequencing’ in the Belgium health care system.

On request of the clinicians, the RIZIV has proposed to start evaluating the feasibility of introducing such technology in the clinical setting and in particular to investigate the conditions for reimbursing such innovative technologies.

NGS can be considered as a substitute technology for several molecular tests that are currently run in the clinic. Such introduction saves precious tumor material for testing, and is proposed as a way to speed up the analytical process and reduce the costs of analyses. On the other hand, introducing this technology may require logistic investments, profound bioinformatics knowledge, a multidisciplinary approach, education of the health care providers, adaptation of the method accreditation system and include more elaborated genetic counseling, including detailed ‘informed consent’ from the patient.

To accommodate a safe and efficient introduction into medical practice, the following issues need to be addressed: (1) delineating the type of indications for which NGS can be applied and assessing the (clinical) utility, validity of proposed markers for NGS application, (2) a cost evaluation on the introduction of NGS technology. (3) In preparation of a pilot study, a suitable registration method of the NGS analyses needs to be established.

For this, KCE and the Cancer centre were requested by RIZIV/INAMI to assess these issues in a joint project under the umbrella of the TWG ‘Personalized medicine’.

The project was organized into 5 workpackages (see table below).

A description of the content of the activities in each workpackage and a planning is given below.

ID	Title
WG1	Evidence-based NGS panels
WG2	Companion diagnostics, Regulations and QA
WG3	Molecular diagnostics in clinical practice for cancer in Belgium
WG4	Cost of NGS and possible routes of financing
WG5	Integrative Cancer Information System for NGS analysis

Table: Workpackages in the feasibility study “NGS in the clinic – Targeted Therapies’

4.2.1: General definitions

A 'Glossary' of terms to be used commonly in all clinical applications of NGS and targeted therapy in oncology in particular, will greatly enhance streamlining these activities amongst oncology care programs.

It is proposed to focus in this glossary only on terms directly applying to NGS and targeted therapy, not to cancer in general (sampling, NGS 'wet' analysis, DNA sequencing, Data interpretation and reporting, accreditation, validation).

Focal points:

- 1: What is *targeted therapy using medicinal products* in oncology and what are companion diagnostics, including next generation sequencing panel tests
- 2: What reference glossary is most aligning with Belgian clinical practice (USA, UK, NI, FR, Ger,?)
- 3: Basic concepts in NGS, non-exhaustive list of principles and documentation (from companies?, key publications,..)

Who: Oncologists, pathologists, bioinformaticians, accreditors, laboratory researcher

What: a concise list of terms on NGS and targeted therapy in the oncology clinic

Lead: Cancer Centre

4.2.2. WG1: Evidence-based NGS panels

The introduction of NGS in the clinic should be directly linked to the clinical utility of the scored genome sequence variability. At this stage, NGS analysis will be restricted to targeted sequencing of particular genes or gene parts aiming at identifying particular mutations and/or indels for which sound evidence exists for their clinical utility. In particular, links to evidence-based practice guidelines (national or international) or other documents that include a systematic literature review. Where appropriate a distinction is to be made between clinical research use and routine clinical use. The current project will focus on the routine clinical use.

Considering the complexity and broad scope of the issue, it seems most beneficial to tackle this issue by subdividing according to cancer type (in situ?). The following cancers should at least be included: breast, colon, lung and melanoma (see minutes TWG 01/07).

Focal points:

- 1: What markers should be minimally included to date into a NGS gene panel for breast, colon, lung and melanoma cancer (specify their clinical utility)
- 2: Provide key studies that demonstrate the clinical validity of the use of each biomarker in a particular tumour type;

Who: Oncologists, pathologists, HT assessors, regulators

What: per tumour, a list of candidate biomarkers, their clinical utility and supportive evidence

4.2.3. WG2: Companion diagnostics and NGS regulations and quality assurance

The introduction of NGS in the clinic should be accompanied by a strict quality assurance and control system, based on documented in-house validation of the implementation of the technology for clinical use and preferentially corroborated by interlab proficiency testing.

The ISO-norm 15189 might be a valid framework to entail NGS into the clinical setting, but may need to be extended by specific guidance. Due to its complexity and rapidly evolving both at the technical and the interpretative level, it is to be foreseen that meaningful NGS method performance and acceptance criteria will need thorough pretesting and constant monitoring.

It cannot be the aim of this feasibility study to establish the precise NGS method performance and acceptance criteria. However, a concise list of parameters to be considered and proposals, based on in-house experience and published validation data should be presented.

Considering that NGS is to become an alternative/substitute/complement to current molecular testing, the parameters for NGS are to be compared with the ones from these technologies.

Moreover, NGS analysis involves a large number of complex intermediate technical steps (see WG3) and at various points processing of large datasets by informatics tools which are organized in a so-called pipeline structure. Within these pipelines, a number of decision criteria are applied which imply assumptions that may vary amongst workflows and as a consequence may result in different outcomes.

To facilitate harmonization, a clear understanding of the workflows within each of the pipelines and the applied decision criteria is important. For this, the different aspects of bioinformatics impact in NGS analysis need to be addressed (sequence analysis, assemble, variant calling, interpretation)

Focal points:

Regulatory part

1. How are companion diagnostics regulated (CE IVD, in-house tests, new regulation..)
2. How are companion diagnostics ISO accredited and quality assured in Belgium (and abroad)?
3. What are the results of the EQA rounds for companion diagnostics in Belgium (and abroad)?

QA part

4. What are 'meaningful NGS method performance and acceptance criteria'? Minimal set?
5. How do we validate the set parameters and criteria? Who will organize, finance...?
6. Describe the various stages in NGS data analysis workflows
7. Document and explain key concepts and their use in NGS (base calling, variant analysis, sequence assemble, etc.)
8. Describe the different types of data files used in the pipelines (fastq, BAM, etc.)
9. List the challenges in data analysis, handling and storage
10. Document the currently applied NGS pipelines/workflows for cancer-related NGS analysis (gene panels, exome, etc.)

Who: Oncologists, pathologists, bioinformaticians, accreditors, laboratory researchers, regulators

- What:
- a list of minimal method performance parameters and acceptance criteria for NGS
 - Description on the technical steps in NGS, advantages, bottlenecks
 - Collection of information on the IT properties used in NGS analysis
 - List of currently applied NGS pipelines

4.2.4. WG3: Molecular diagnostics in clinical practice for cancer in Belgium

To evaluate the current status of use of molecular diagnostics in clinical practice in Belgium, two lines of analyses will be performed. At first, a survey will be launched to map the use of molecular tests for colon cancer testing in Belgium. This survey is to be considered as a pilot effort to score the feasibility of this means in mapping the complex network of functions and tests currently applied in molecular clinical analysis. For this, the survey will focus on colon cancer only. Secondly, the survey results will be complemented with an estimate made on the 2011 use of nomenclature within article 33/33bis linked to information on cancer patients available from the cancer registry (see WP 4).

Focal points:

- 1: What companion diagnostics are used in Belgian centres treating colon cancer (compared with treatment guidelines) ?
- 2: Comparison of different NGS technical platforms – validation in cancer clinical application?

Who: Oncologists, pathologists, laboratory researchers

What: an overview on the current clinical practice of molecular testing in colon cancer in Belgium

LEAD: Cancer centre

4.2.5. WG4: Cost of NGS and possible routes of financing

Reimbursement of molecular tests is currently organized through the RIZIV/INAMI nomenclature in art 33/33bis. An analysis will be made by tumour type on the type of tests that are currently billed. Expert opinion will help guide use which tests could be replaced by NGS. Costs of NGS panel testing, as input for pilot financing (Frank, Lorena) Financing/reimbursement options (drug and companion diagnostic, research financing ...)

This evaluation should integrate outcomes from WG1.

Focal points:

- 1: How are targeted therapy and companion diagnostics reimbursed in Belgium (and abroad)?
- 2: What is the (companion) diagnostic (article 33 and 33bis) test volume and budget by tumour type in Belgium?
- 3: What are the costs and test characteristics of selected companion diagnostics in oncology (in trials versus in routine use, if known)?

- 4: What are the costs and test characteristics of panel tests based on next generation sequencing (in comparison with tests used in phase 3)?
- 5: What is the impact of the companion diagnostic sensitivity and specificity, and cost on treatment cost-effectiveness?
- 6: What is the expected budget impact of introducing NGS panels?
- 7: What RIZIV-INAMI (research) financing / registry can be used to introduce NGS panels in Belgium (and how is this done abroad)?

What: Options for financing NGS with budget impact calculation.

Lead: KCE

4.2.6. WG5: Integrative Cancer Information System for NGS analysis

In order to optimally integrate the information obtained through NGS, an Integrative Cancer Information System for NGS analysis will need to be developed. Such system should minimally contain all essential information to the test results and the outcome relevant to the data currently collected in the cancer registry. It is not conceivable that to date the raw data files are to be collected and stored. A data filtering pipeline/protocol will need to be agreed on as to retain only the clinically/epidemiologically valid information.

Focal points:

- 1: Define the relevant info for registration linked to the cancer registry
- 2: Define the best format and (informatics) needs for transfer of the information

Who: Oncologists, pathologists, bioinformaticians, laboratory researchers

What:- a list of parameters to be retained for the cancer register

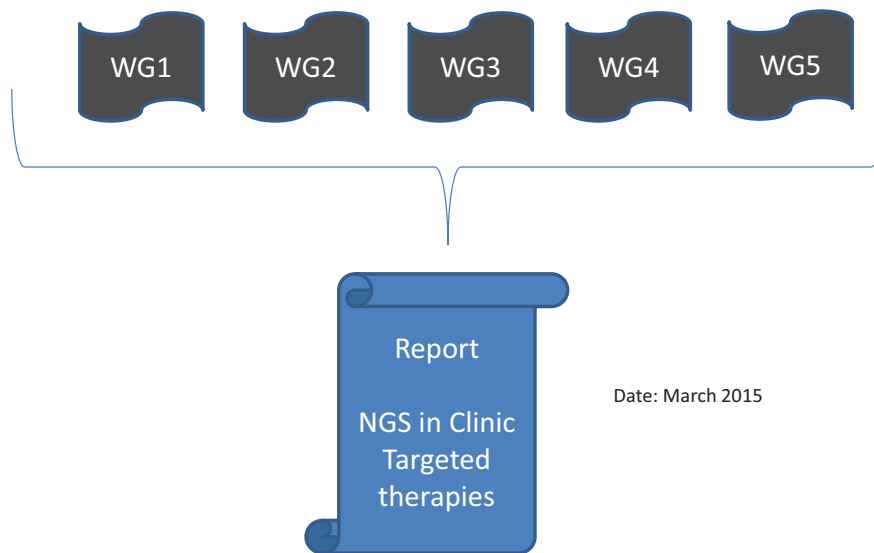
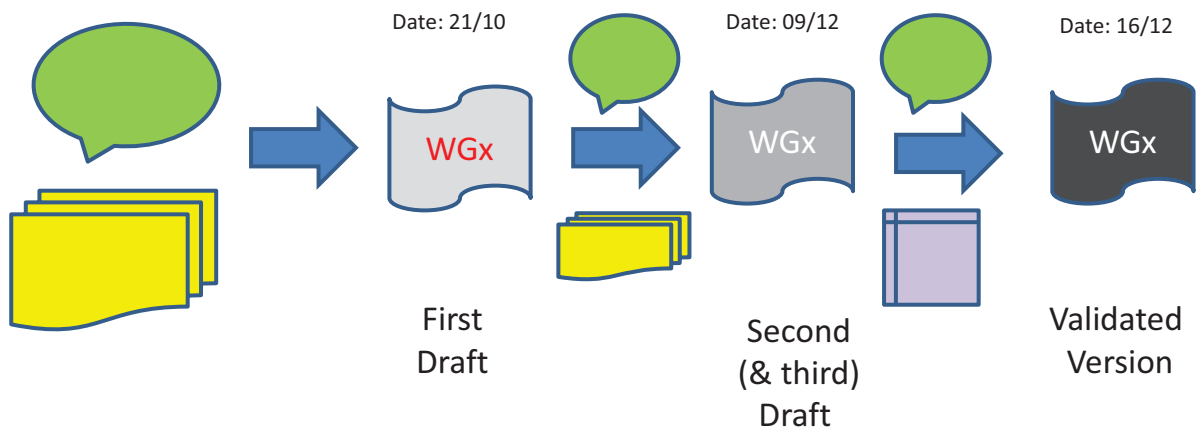
- A data collection and transfer methodology

Lead: Cancer Register

4.2.7. Planning

Below the different steps in the process are presented in figure 2 and 3.

Together with the working groups, a validated content document is to be presented by December 2014. The KCE and the Cancer centre will then produce a consolidated version by mid March 2015.



Process of the preparation of a content-validated document by the WGs

Annex I: Verslag van de installatievergadering van TWG 5 – ‘Personalized Medicine’

Datum: 20 juni 2013

Aanwezigen: Hans Neefs (VLK); Eric Van Cutsem (UZ Leuven); Anouk Waeytens (RIZIV); Olga Kholmanskikh – Van Crieelingen (FAGG); Frédéric Maddalena ((UCL St. Luc); Benoit Mores, Eline Remue, Regine Kiasuwa, Audrey Benard (WIV-ISP Kankercentrum)

Verontschuldigd: Saskia Van den Bogaert (FOD cel Kankerplan); Ellen De Wandeler (WIV-ISP Kankercentrum), Karin Haustermans (Med. KULeuven)

Afwezig: Marc Peeters (College Oncologie), Jacques De Grève (VUB)

Opvolging documenten en PV's:

Yves Beguin (ULG CHU Liège), Sofie Eelen en Eva Jacobs (Cédric Hèle Instituut vzw), Hilde Engels (RIZIV), Simon Van Belle (College Oncologie/UZ Gent), Paul Vanden Berghe (Federatie Palliatieve Zorg), Mark De Ridder (UZ Brussel), Liesbet Lauwereys (De Maakbare Mens vzw), Liesbeth Van Eycken (Stichting Kankerregister)

In het kader van de 5 thematische werkgroepen (TWG) 2013-2014, vond heden de installatievergadering van ‘TWG5 Personalized Medicine’ plaats. Het doel van de vergadering was om een aantal werkthema's voor te stellen en dan samen met de leden van de werkgroep te bepalen welke onderwerpen weerhouden kunnen worden voor een verdere uitwerking tot voorstellen voor maatregelen binnen het Kankerplan.

Algemene context

Het instellen van 5 thematische werkgroepen was een beslissing die voortvloeide uit het Symposium ‘Evaluatie van het Kankerplan 2012-2013’. Het doel van de TWGs 2013-2014 is om nieuwe mogelijke maatregelen uit te werken in kader van de strijd tegen kanker in België.

De verschillende stappen in het proces, de doelstellingen en de tijdslijnen werden voorgesteld. De werkgroep kan akkoord gaan met het voorstel.

Het Kankercentrum gaf ter inleiding een beknopt overzicht rond het thema waarin reeds genomen acties en ontwikkelde voorstellen kort aangehaald werden alsook een aantal pistes voorgesteld door expertgroepen en in een resolutie van het Belgisch federaal parlement.

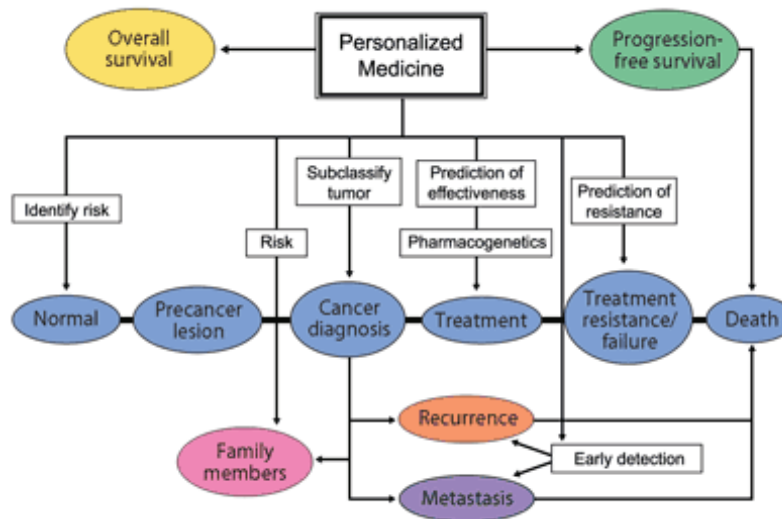
Het thema ‘Personalized Medicine’

Het Kankercentrum stelt voor als werkdefinitie voor ‘Personalized medicine’: de omschrijving te nemen aangehaald door een Belgische expert groep:

“Stratified/personalized medicine is an **innovative treatment concept** based on the use of **genetic or other molecular information** to select the best therapeutic strategy in order to

improve health outcomes, such as effectiveness and safety, for *a targeted group of patients* sharing similar biological characteristics.” (De Grève *et al.*, 2013)

De expertgroep kan hiermee akkoord gaan maar merkt op dat ‘gepersonaliseerde zorg’ wel breder genomen dient te worden dan alleen de moleculaire diagnose (zie figuur 1). Bijvoorbeeld ook chirurgische behandelingen die niet gesteund zijn op moleculaire analyses zijn vaak nu reeds sterk gepersonaliseerd.



De positie van ‘Personalized medicine’ in een zorgtraject

Eigen aan deze nieuwe aanpak is echter dat de diagnose van de ziekte (hier dus kanker) genomen wordt op basis van de aanwezigheid van zogenoemde ‘biomerkers’ (bv oestrogen receptor (ER) in borstkanker).

Op basis van de aanwezigheid van deze biomarker(s) wordt dan een gepersonaliseerde behandeling uitgewerkt naargelang met welke klasse responders het biomarker profiel van de patiënt correleert (= ‘stratificatie’).

Het Kankercentrum heeft bij zijn voorbereiding van dit thema drie sleutel documenten gebruikt:

1: **‘Stratified Medicine: a call for action’** by A. Awada, L. Annemans, D. Broeckx, P. Pauwels, S. Simoens, S. Van Belle, E. Van Cutsem, E. Van Hoof, J. De Grève (2013) Belg J Med Oncol vol. 7:15-19

2: **‘Resolutie betreffende ‘gepersonaliseerde geneeskunde en de uitdagingen voor ons gezondheidszorgsysteem’** van de Belgische kamer van Volksvertegenwoordigers

DOC 53K0648 13 juli 2012

3: **‘Transforming Epidemiology for 21st Century Medicine and Public Health’** by Muin J. Khoury, et al. (2013) Cancer Epidemiol Biomarkers

De voorstellen geformuleerd in de eerste twee documenten kunnen teruggebracht worden tot vijf overkoepelende domeinen (zie ook annex 1):

- 'Evidence-based' kennis
- Onderzoek
- Implementatie
- Training en educatie
- Impact assessment

Het derde artikel werd uitgewerkt door het Centre of Disease Control van de Verenigde Staten. Hierin wordt gewezen op het belang van het uitbouwen van een epidemiologische inventaris van de genetische profielen in de bevolking. Deze informatie is essentieel bij het inschatten van de impact van genetische factoren op de volksgezondheid in het algemeen en op 'gepersonaliseerde' al dan niet klinische toepassingen in het bijzonder. Voor beleidsmaatregelen gebaseerd op genomische informatie binnen de gepersonaliseerde geneeskunde is het inderdaad evenzeer belangrijk de frequentie en/of prevalentie van de betrokken genetische merkers te kennen om hun impact (en die van hun testen) te kunnen inschatten. Hiervoor zijn gegevens nodig van de betrokken populatie(s).

Conclusies van de brainstorming sessie

De volgende thema's werden besproken en kunnen in principe thema's zijn binnen het concept 'Personalized medicine' die door het Kankercentrum verder uitgewerkt worden.

1: 'Whole genome sequencing'(WGS) integratie in de gezondheidszorg

Er werd aangegeven dat WGS zeker in het domein van kanker een meer en meer voorkomende stap is in de diagnose van in het bijzonder zeldzame kankers. Hiervoor wordt dan vaak naar het buitenland uitgeweken waar dergelijke faciliteiten reeds voorhanden zijn. Er wordt op gewezen dat in de nabije toekomst dergelijke aanpak meer en meer zal voorkomen.

Het lijkt aangewezen hierop te anticiperen en vanuit het beleid een visie te ontwikkelen rond deze problematiek. Hoe kan een gelijke toegang voor elke burger tot deze technologie verzekerd worden? Hoe wordt de kwaliteit gegarandeerd? Hoe wordt een correcte interpretatie van deze data voor de patiënt verzekerd? ...

2: Uitbouwen van een visie en structuur rond 'data sharing' van genomische data

In de lijn met de commentaren rond het punt 'WGS' werd erop gewezen dat een visie ontwikkeld moet worden rond het uitwisselen van genomische/genetische data van patiënten.

Te voorziene problemen zijn de logistieke uitbouw van dergelijke uitwisseling van 'big data' files (tot Tb files) die dienen gestockeerd en vlot uitgewisseld moeten kunnen worden enerzijds en de bioethische en privacy garanties anderzijds.

Het lijkt de experts niet opportuun om binnen deze werkgroep op de legaal-ethische aspecten te focussen vermits hiervoor meer geschikte forums bestaan in België en de nodige expertise om dergelijke problematiek te duiden momenteel niet aanwezig is in de groep.

3: Validatie van genetische testen en standaardisatie van de biobanks (guidelines, accreditatie,...)

Er wordt op gewezen dat het uiterst belangrijk zal zijn dat bij het toepassen van genomische testen binnen de gezondheidszorg enkel methodes gebruikt worden die op een transparante wijze gevalideerd werden.

Dergelijk kader ontbreekt grotendeels momenteel en ook de nieuwe voorstellen voor regulatie op Europees niveau blijft vaag wat betreft de criteria voor methode validatie.

Evenals in het geval van de validatie van genetische testen, ontbreekt het momenteel aan een (éénduidige) wetgeving over biobanking van stalen die gebruikt werden of kunnen worden voor genomische analyses en/of onderzoek.

Het wordt nuttig geacht dat in beide gevallen een initiatief zou genomen worden om tot een consensus te komen over b.v. 'minimale performantie criteria van de methodes'.

4: Coördinatie van onderzoek naar kanker in België en Europa

Er wordt op gewezen dat momenteel het kankeronderzoek in België en op bredere schaal in Europa weinig tot niet gecoördineerd wordt.

Het zou nuttig zijn om o.a.:

- alle lopende onderzoeksprojecten binnen het domein van kanker (fundamenteel-wetenschappelijk, klinisch, translationeel, industrieel,...) op te lijsten,
- de organisaties die kankeronderzoek sponsoren te inventariseren,
- de belangrijkste stakeholders binnen het kankeronderzoek in België te identificeren en samen te brengen binnen één databestand, ...

Het Kankercentrum zou hierin een centrale faciliterende rol kunnen spelen.

5: Concentratie van 'genomics' activiteiten in 'centres of excellence' (bv de 'genetische centra')

'Genomics' activiteiten zijn zowel qua analyses als diagnose complex en vereisen bovendien uiterst gesofisticeerde en dure toestellen en infrastructuur. Het lijkt niet aangewezen dergelijke toepassingen in alle ziekenhuizen te voorzien. Niettemin is het wenselijk-dat alle bevoegde/geschoolde medisch personeel toegang krijgt tot de noodzakelijke 'genomische' gegevens.

De uitdaging voor een introductie van dergelijke aanpak in de gezondheidszorg is dus multiple:

- Kost-efficiënte organisatie (b.v. één faciliteit per provincie)
- Up-to-date technische platformen voorzien
- Opleiding van artsen, medisch personeel, ...

- Uitbouwen van de IT faciliteiten (inclusief data protectie)
- Het zou interessant zijn om een impact assessment uit te voeren waarin deze verschillende elementen verder uitgediept worden.

Samenstelling TWG 5

Geen opmerkingen

Verdere stappen

- Het verslag wordt begin augustus 2013 in het Frans en het Nederlands aan de leden van TWG5 bezorgd.
- Er zal een voorstel opgesteld worden van de definitieve probleemstelling waarrond de TWG5 zal verder werken tegen de volgende werkvergadering.
- Volgende samenkomst eind september/begin oktober 2013; er wordt een mail/doodle verzonden met oog op het vastleggen van een datum.

Annex II : Draft of the LIME Survey questionnaire for mapping molecular testing for colon cancer within a clinical setting

GEBUIK VAN MOLECULAIRE TESTEN VOOR GEPERSONALISEERDE BEHANDELING VAN DARMKANKER

SELECTIE DEELNEMERS

Q0.1	Onder welke hoedanigheid vult u deze vragenlijst in? (slechts één antwoord mogelijk. Indien u een coördinator bent die tevens ook patiënten met darmkanker diagnoseert of behandelt, zouden we het op prijs stellen indien u deze vragenlijst nadien ook als arts zou willen invullen)	<ul style="list-style-type: none"> • Coördinator van een oncologisch orgprogramma • Arts • Labo kwaliteitsverantwoordelijk 	
Q0.2	In welk ziekenhuis bent u werkzaam, of, indien u laboverantwoordelijke bent, met welk ziekenhuis is uw laboratorium verbonden? (Slechts één antwoord mogelijk. Duid enkel het ziekenhuis en de campus aan waarvan u de uitnodiging voor deze bevraging hebt ontvangen.)	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekenhuis X • Ziekenhuis Y – campus A • Ziekenhuis Y – campus B • Ziekenhuis Z 	Remark (will not be displayed in Lime): the list of all 107 hospitals with an Oncological Care Programme, with their ~169 sites will be provided here. Cfr. overzicht gegevens OZPs.xls 'sheet lijst OZP vr Lime'.

VRAGEN VOOR COÖRDINATOREN VAN EEN ONCOLOGISCH ZORGPROGRAMMA

Identificatie van het ziekenhuis			
Q1.1	Welk type zorgprogramma heeft "uw" ziekenhuis (indien er maar 1 campus is) of "uw" campus (indien uw ziekenhuis meerdere campussen heeft)? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Zorgprogramma voor oncologie • Zorgprogramma voor oncologische basiszorg • Weet ik niet • Ja • Nee 	
Q1.2	Worden in "uw" ziekenhuis (indien er maar 1 campus is) of in "uw" campus (indien uw ziekenhuis meerdere campussen heeft) patiënten met darmkanker gediagnosticeerd of behandeld? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation problems when part Q2 of questionnaire is left open
Q1.3	Is er in "uw" ziekenhuis (indien er maar 1 campus is) of in "uw" campus (indien uw ziekenhuis meerdere campussen heeft) een "in-house" anatomopathologie laboratorium? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation problems when part Q3 of questionnaire is left open
Q1.4	Is er in "uw" ziekenhuis (indien er maar 1 campus is) of in "uw" campus (indien uw ziekenhuis meerdere campussen heeft) een	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee 	Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation

	“in-house” laboratorium voor klinische biologie? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Weet ik niet 	problems when part Q3 of questionnaire is left open
Q1.5	Is er in “uw” ziekenhuis (indien er maar 1 campus is) of in “uw” campus (indien uw ziekenhuis meerdere campussen heeft) een “in-house” genetisch centrum? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation problems when part Q3 of questionnaire is left open
VRAGEN VOOR DE ARTSEN			
	Identificatie van de arts		
Q2.1	Wat is uw primaire expertisedomein/vakgebied? (meerdere antwoorden mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Medische oncologie • Chirurgische oncology • Radiotherapie-oncologie • Gastro-oncologie • Niet-oncologische specialisatie (gastro-enterologie, algemene interne geneeskunde) • Andere: 	
Q2.2	Diagnosticeert of behandelt u patiënten met darmkanker? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee 	Remark (will not be displayed in Lime): If ‘no’ → ‘screen out’; i.e. this question is the last question for this participant
Q2.3	Welke van de volgende biomarker testen gebruikt u voor de routine diagnostiek van darmkanker? Duid alles aan wat van toepassing is.	<ul style="list-style-type: none"> • Immunohistochemische (IHC) analyse van DNA mismatch repair (MMR) enzymen • Microsatelliet Instabiliteit (MSI) analyse • MLH1-methylatie analyse • Mutatie analyse van DNA mismatch repair (MMR) genen • KRAS mutatie analyse • NRAS mutatie analysis • BRAF mutatie analyse • APC mutatie analyse 	Remark (will not be displayed in Lime): Depending on the answer(s) to this question, switch to more in-depth questions on each of the specific biomarkers (starting from Q2.4 on)

		<ul style="list-style-type: none"> ● <i>MUTYH</i> mutatie analyse ● Carcinoembryonic antigeen (CEA) analyse ● <i>PTEN</i> mutatie analyse ● <i>DPYD</i> mutatie analyse ● DPD enzym activiteit analyse ● <i>UGT1A1</i> mutatie analyse ● <i>EGFR</i> mutatie analyse ● EGFR immunohistochemische (IHC) analyse ● OncotypeDX 	
Vragen met betrekking tot het gebruik van biomarker testen voor klinische routine praktijk			
1. Immunohistochemische (IHC) analyse van DNA mismatch repair (MMR) enzymen			
<p>Q2.4</p>	<p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan?</p> <p>Duid alles aan wat van toepassing is.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Predispositie ● Diagnose ● Prognose ● Predictie ● Opvolging ● Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in the 'help' in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ■ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ■ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ■ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren

Q2.5	Welke MMR eiwitten worden aangevraagd voor deze analyse? (Meerdere antwoorden mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● MLH1 ● MSH2 ● MSH6 ● PMS2 ● Andere: ● Weet ik niet 	
Q2.6	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> ● ‘in-house’ anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis ● ‘in-house’ laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis ● ‘in-house’ genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis ● Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: ● Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
2. Microsatelliet instabiiliteit (MSI) analyse			
Q2.7	<p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan?</p> <p>Duid alles aan wat van toepassing is</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Predispositie ● Diagnose ● Prognose ● Predictie ● Opvolging ● Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Predispositie</i>: gebruik van de biomerker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ■ <i>Diagnose</i>: gebruik van de biomerker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ■ <i>Prognose</i>: gebruik van de biomerker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling

Q2.8		<p>en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Predictie</i>: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ <i>Opvolging</i>: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren 	<p>en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Predictie</i>: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ <i>Opvolging</i>: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.40	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p>Remark (will not be displayed in Lime): if sent to external laboratory, display Q2.38</p>
Q2.40	<p>3. MLH1-methylatie analyse Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (will displayed in LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Predispositie</i>: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ <i>Diagnose</i>: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose

			<p><i>Prognose</i>: gebruik van de biomerker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Predictie</i>: gebruik van de biomerker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ <i>Opvolging</i>: gebruik van de biomerker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.41	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ‘in-house’ anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime)</i>: If sent to external laboratory, display Q2.38</p>
Q2.9	<p>4. Mutatie analyse van DNA mismatch repair (MMR) genen Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Predispositie</i>: gebruik van de biomerker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren

		<ul style="list-style-type: none"> ● Opvolging ● Andere: 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ■ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ■ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.10	Welke MMR genen worden aangevraagd voor analyse? (Meerdere antwoorden mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● MLH1 ● MSH2 ● MSH6 ● PMS2 ● Andere: ● Weet ik niet 	
Q2.11	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> ● 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● Extern laboratorium, 	

		gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier:	<i>Remark (will not be displayed in Lime): if sent to external laboratory, display Q2.38</i>
	5. KRAS mutatie analyse		
Q2.12	Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> ● Predispositie ● Diagnose ● Prognose ● Predictie ● Opvolging ● Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ■ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ■ Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ■ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ■ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.13	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> ● 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' genetisch centrum, 	

		<p>gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
<p>Q2.14</p>	<p>6. NRAS mutatie analysis</p> <p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (will displayed in LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ▪ Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ▪ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
<p>Q2.15</p>	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ‘in-house’ anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in 	

		(één van de campussen van) "uw" ziekenhuis <ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: <ul style="list-style-type: none"> • Weet ik niet 	
	7. BRAF mutatie analyse		
Q2.16	Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomerker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomerker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ▪ Prognose: gebruik van de biomerker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ▪ Predictie: gebruik van de biomerker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ Opvolging: gebruik van de biomerker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.17	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) 	

		<p>“uw” ziekenhuis</p> <ul style="list-style-type: none"> • ‘in-house’ laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
<p>Q2.18</p>	<p>8. APC mutatie analyse</p> <p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (will displayed in LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ▪ Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ▪ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren

Q2.19	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> • ‘in-house’ anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.20	<p>9. MUTYH mutatie analyse</p> <p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (will displayed in LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ▪ Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ▪ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen

Q2.21	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Opvolging</i>: gebruik van de biemerker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
<p style="text-align: center;">10. Carcinoembryonic antigen (CEA) analyse</p>			
Q2.22	Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Predispositie</i>: gebruik van de biemerker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ <i>Diagnose</i>: gebruik van de biemerker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose <i>Prognose</i>: gebruik van de biemerker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ▪ <i>Predictie</i>: gebruik van de biemerker om

Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38

			<p>de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Opvolging</i>: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.23	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ‘in-house’ anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.24	<p>11. PTEN mutatie analyse</p> <p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Predispositie</i>: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ <i>Diagnose</i>: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose <i>Prognose</i>: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een

			<p>behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.25	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.26	<p>12. DPVD mutatie analyse</p> <p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ▪ Prognose: gebruik van de biomarker om

			<p>het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.27	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ‘in-house’ anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • ‘in-house’ genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): if sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.28	<p>13. DPD enzym activiteit analyse Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomarker voor

		<ul style="list-style-type: none"> • Opvolging • Andere: 	<p>de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose</p> <p>Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen • Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.29	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
<p>14. UGT1A1 mutatie analyse</p>			
Q2.30	<p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose 	<p>Lexicon (will displayed in LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Predispositie: gebruik van de biomarker

		<ul style="list-style-type: none"> ● Prognose ● Predictie ● Opvolging ● Andere: 	<p>om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ■ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ■ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.31	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: ● Weet ik niet 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>

15. EGFR mutatie analyse

Q2.32	<p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Predispositie ● Diagnose ● Prognose ● Predictie ● Opvolging ● Andere: 	<p>Lexicon (will displayed in LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ■ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose ■ Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ■ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ■ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.33	<p>Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis ● Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander 	<p>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</p>

		ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier:	
		<ul style="list-style-type: none"> • Weet ik niet 	
			<p>16. EGFR immunohistochemische (IHC) analyse</p>
Q2.34	Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ▪ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.35	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de 	

		campussen van) "uw" ziekenhuis <ul style="list-style-type: none"> • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: <ul style="list-style-type: none"> • Weet ik niet 	<i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i>
Q2.36	<p>17. OncotypeDX</p> <p>Voor welk(e) doeleinde(n) vraagt u deze test aan? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Predispositie • Diagnose • Prognose • Predictie • Opvolging • Andere: 	<p>Lexicon (<i>will displayed in LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Predispositie: gebruik van de biomarker om individuen met een verhoogd risico voor een erfelijke kanker te identificeren ▪ Diagnose: gebruik van de biomarker voor de moleculaire karakterisatie van de tumor en differentie van de diagnose Prognose: gebruik van de biomarker om het natuurlijk verloop van de kanker te voorspellen ongeacht een behandeling en/of om te beslissen wie een behandeling moet krijgen en hoe agressief de behandeling moet zijn ▪ Predictie: gebruik van de biomarker om de gevoeligheid, resistentie of toxiciteit voor een bepaalde behandeling te bepalen ▪ Opvolging: gebruik van de biomarker om de ziekte na de behandeling op te volgen of om herval te detecteren
Q2.37	Naar welk laboratorium stuurt u uw stalen voor de analyse van deze test?	<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' anatomopathologie laboratorium, gelokaliseerd in (één van de campussen van) "uw" ziekenhuis • 'in-house' laboratorium voor klinische biologie, gelokaliseerd in (één van de campussen van) 	

			<p>“uw” ziekenhuis</p> <ul style="list-style-type: none"> • ‘in-house’ genetisch centrum, gelokaliseerd in (één van de campussen van) “uw” ziekenhuis • Extern laboratorium, gelokaliseerd in een ander ziekenhuis of een privé laboratorium. Specificeer hier: • Weet ik niet 	<p>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</p>
Q2.38	Indien stalen voor biomarker analyses naar een extern laboratorium worden verstuurd, hoe worden deze stalen dan verzonden? (slechts één antwoord mogelijk)		<ul style="list-style-type: none"> • Ik draag de stalen over aan een centrale coördinator in “mijn” ziekenhuis die deze vervolgens naar het extern laboratorium stuurt • Ik stuur de stalen rechtstreeks naar het extern laboratorium • Andere: 	<p>Remark (will not be displayed in Lime): This question will only be displayed if one of the answers to the former questions ‘To which laboratory do you send your specimens for analysis?’ = ‘external laboratory’</p>
VRAGEN VOOR DE LABORATORIA				
Q3.1	Wat is het type van “uw” laboratorium? (slechts één antwoord mogelijk)		<ul style="list-style-type: none"> • anatomopathologie • klinische biologie • genetisch centrum 	
Q3.2	Heeft “uw” laboratorium een erkenning door de Minister van Volksgezondheid? (slechts één antwoord mogelijk)		<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	<p>verplicht</p>
Q3.3	Welke van de volgende biomarker testen worden technisch uitgevoerd in “uw” laboratorium voor de routine diagnostiek van darmkanker? (meerdere antwoorden mogelijk)		<ul style="list-style-type: none"> • Immunohistochemische (IHC) analyse van DNA mismatch repair (MMR) enzymen • Microsatelliet Instabiliteit (MSI) analyse 	<p>Remark (will not be displayed in Lime): Depending on the answer(s) to this question, switch to more in-depth questions on each of the specific biomarkers (starting from Q2.4 on)</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • MLH1-methylatie analyse • Mutatie analyse van DNA mismatch repair (MMR) genen • KRAS mutatie analyse • NRAS mutatie analysis • BRAF mutatie analyse • APC mutatie analyse • MUTYH mutatie analyse • Carcinoembryonic antigen (CEA) analyse • PTEN mutatie analyse • DPYD mutatie analyse • DPD enzym activiteit analyse • UGT1A1 mutatie analyse • EGFR mutatie analyse • EGFR immunohistochemische (IHC) analyse • OncotypeDX 	
Vragen met betrekking tot het gebruik van biomarker testen voor klinische routine praktijk			
1. Immunohistochemische (IHC) analyse van DNA mismatch repair (MMR) enzymen			
Q3.4	Welke MMR eiwitten worden geanalyseerd in de test in "uw" laboratorium? Duid alles aan wat van toepassing is.	<ul style="list-style-type: none"> • MLH1 • MSH2 • MSH6 • PMS2 • Andere: 	
Q3.5	Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer 	

			hier...	
Q3.6	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)		<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.7	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?		<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.8	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?		<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.9	Hoe wordt deze test gefinancierd? Duid alles aan wat van toepassing is.		<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.10	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt? Duid alles aan wat van toepassing is.		<ul style="list-style-type: none"> • 588976-588980 • 588070-588081 • 588534-588545 • 589713-589724 • 588770-588781 • 565110-565121 • 565154-565165 • 565132-565143 • 565434-565445 • 565515-565526 • 565530-565541 • 565552-565563 • 565294-565305 • 565073-565084 • 565095-565106 • Andere: 	

2. Microsatelliet instabiliteit (MSI) analyse			
Q3.11	Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?) In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostic (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer hier... 	
Q3.12	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.13	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	• Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan:	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.14	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	• Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt:	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.15	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.16	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	Kies één of meerdere mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 588976-588980 ▪ 588070-588081 ▪ 588534-588545 ▪ 589713-589724 ▪ 588770-588781 ▪ 565110-565121 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
3. MLH1-methylatie analyse			
Q3.17	<p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren?</p> <p>Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier... ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	<p><i>verplicht</i></p>
Q3.18	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.18-b	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	<ul style="list-style-type: none"> ● Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.18-c	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	<ul style="list-style-type: none"> ● Via de nomenclatuur ● Door de patiënt ● Via ziekenhuisfinanciering ● Via wetenschappelijke projecten ● Weet ik niet 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.19	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)		

Q3.20	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<ul style="list-style-type: none"> • Andere: Kies één of meerdere mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 • Andere: 	
4. Mutatie analyse van MMR genen			
Q3.21	Welke MMR genen worden geanalyseerd in deze test in "uw" laboratorium? (Meerdere antwoorden mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • MLH1 • MSH2 • MSH6 • PMS2 • Andere: 	
Q3.22	Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostie (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer 	

Q3.23	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	hier... <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	verplicht
Q3.23-b	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan: 	Niet verplicht?
Q3.23-c	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt: 	Niet verplicht?
Q3.24	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.25	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 	

			<ul style="list-style-type: none"> ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
Q3.26	<p>5. KRAS mutatie analyse</p> <p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostie (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer hier... • Ja • Nee • Weet ik niet 		<i>verplicht</i>
Q3.27	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan: 		<i>Niet verplicht?</i>
Q3.28	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt: 		<i>Niet verplicht?</i>
Q3.29	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 		
Q3.30	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)			

Q3.31	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	Kies één of meerdere mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
6. NRAS mutatie analyse			
Q3.32	Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?) In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'	<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier... ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	
Q3.33	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)		<i>verplicht</i>
Q3.34	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan:	<i>Niet verplicht?</i>

Q3.35	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt:	Niet verplicht?
Q3.36	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.37	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	Kies één of meerdere mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
	7. BRAF mutatie analyse		

Q3.38	<p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostic (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer hier: 	<p>verplicht</p>
Q3.39	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	verplicht
Q3.40	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan: 	Niet verplicht?
Q3.41	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt: 	Niet verplicht?
Q3.42	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
3.43	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
	8. APC mutation analysis		
Q3.44	<p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier: 	
Q3.45	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.46	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	● Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan:	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.47	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	● Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt:	<i>Niet verplicht?</i>

Q3.48	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.49	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 588976-588980 ▪ 588070-588081 ▪ 588534-588545 ▪ 589713-589724 ▪ 588770-588781 ▪ 565110-565121 ▪ 565154-565165 ▪ 565132-565143 ▪ 565434-565445 ▪ 565515-565526 ▪ 565530-565541 ▪ 565552-565563 ▪ 565294-565305 ▪ 565073-565084 ▪ 565095-565106 ▪ Andere: 	
Q3.50	<p>9. MUTYH mutation analyse</p> <p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biemerker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostic (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: 	

			<ul style="list-style-type: none"> • 'in-house' methode. Specificeer hier: 	
Q3.51	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)		<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.52	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?		<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.53	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?		<ul style="list-style-type: none"> • Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.54	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)		<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.55	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?		<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
		<p>10. Carcinoembryonic antigen (CEA) analyse</p> <p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	
Q3.56		<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier: ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.57	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● Geef hier het aantal testen (bij benadering) aan: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.58	Hoeveel van deze testen werden er (ongeveer) uitgevoerd in "uw" laboratorium in 2013?	<ul style="list-style-type: none"> ● Geef hier het aantal dagen aan dat de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' bedraagt: 	<i>Niet verplicht?</i>
Q3.59	Wat is de (geschatte) gemiddelde 'turnaround time' voor deze test (van het moment van de aanvraag tot de rapportering)?	<ul style="list-style-type: none"> ● Via de nomenclatuur ● Door de patiënt ● Via ziekenhuisfinanciering ● Via wetenschappelijke projecten ● Weet ik niet ● Andere: 	
Q3.60	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 	
Q3.61	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?		

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
	<p>11. PTEN mutatie analyse</p>		
Q3.62	<p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostie (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit- en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier: 	
Q3.63	<p>Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.64	<p>Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Via de nomenclatuur ● Door de patiënt ● Via ziekenhuisfinanciering ● Via wetenschappelijke projecten ● Weet ik niet ● Andere: 	

Q3.65	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
12. DPYD mutatie analyse			
Q3.66	<p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier: 	
Q3.67	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.68	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> ● Via de nomenclatuur ● Door de patiënt 	

		<ul style="list-style-type: none"> • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.69	<p>Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?</p>	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 588976-588980 ▪ 588070-588081 ▪ 588534-588545 ▪ 589713-589724 ▪ 588770-588781 ▪ 565110-565121 ▪ 565154-565165 ▪ 565132-565143 ▪ 565434-565445 ▪ 565515-565526 ▪ 565530-565541 ▪ 565552-565563 ▪ 565294-565305 ▪ 565073-565084 ▪ 565095-565106 ▪ Andere: 	
Q3.70	<p>13. DPD enzym activiteit analyse</p> <p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer hier: 	

Q3.71	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	verplicht
Q3.72	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.73	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 588976-588980 ▪ 588070-588081 ▪ 588534-588545 ▪ 589713-589724 ▪ 588770-588781 ▪ 565110-565121 ▪ 565154-565165 ▪ 565132-565143 ▪ 565434-565445 ▪ 565515-565526 ▪ 565530-565541 ▪ 565552-565563 ▪ 565294-565305 ▪ 565073-565084 ▪ 565095-565106 ▪ Andere: 	
14. UGT1A1 mutatie analyse			
Q3.74	Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostic (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van 	

	In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'	deze kit u gebruikt: <ul style="list-style-type: none"> • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer hier: 	
Q3.75	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.76	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.77	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 	

		Andere:	
	15. EGFR mutatie analyse		
Q3.78	Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?) In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'	<ul style="list-style-type: none"> • Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: • Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: • 'in-house' methode. Specificeer hier: • Ja • Nee • Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.79	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Via de nomenclatuur • Door de patiënt • Via ziekenhuisfinanciering • Via wetenschappelijke projecten • Weet ik niet • Andere: 	
Q3.80	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)		
Q3.81	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	Kies één of meerdere mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 588976-588980 ▪ 588070-588081 ▪ 588534-588545 ▪ 589713-589724 ▪ 588770-588781 ▪ 565110-565121 ▪ 565154-565165 ▪ 565132-565143 ▪ 565434-565445 ▪ 565515-565526 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
	16. EGFR immunohistochemische (IHC) analyse		
Q3.82	<p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomarker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostie (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier: ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	
Q3.83	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● Via de nomenclatuur ● Door de patiënt ● Via ziekenhuisfinanciering ● Via wetenschappelijke projecten ● Weet ik niet ● Andere: 	<i>verplicht?</i>
Q3.84	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)		
Q3.85	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	<p>Kies één of meerdere mogelijkheden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
	17. OncotypeDX		
Q3.86	<p>Welke analytische methode wordt er in "uw" laboratorium gebruikt om deze biomerker te analyseren? (slechts één antwoord mogelijk ? of meerdere?)</p> <p>In de help: Indien één van de antwoorden niet van toepassing is: markeer met een '/'</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Commerciële in vitro diagnostische (IVD) kit. Specificeer hier welke IVD kit en welke versie van deze kit u gebruikt: ● Modificatie van een IVD kit. Specificeer hier: ● 'in-house' methode. Specificeer hier: ● Ja ● Nee ● Weet ik niet 	<i>verplicht</i>
Q3.87	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze test? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● Via de nomenclatuur ● Door de patiënt ● Via ziekenhuisfinanciering ● Via wetenschappelijke projecten ● Weet ik niet ● Andere: 	
Q3.88	Hoe wordt deze test gefinancierd? (Duid alles aan wat van toepassing is)		
Q3.89	Indien deze test via de nomenclatuur wordt gefinancierd, welk(e) nomenclatuurnummer(s) worden hiervoor dan gebruikt?	Kies één of meerdere mogelijkheden:	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Andere: 	
	Vragen m.b.t. het gebruik van next-generation sequencing (optioneel)		
Q3.90	Gebruikt u next-generation sequencing in "uw" laboratorium? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● Nee ● Ja, deze techniek wordt "in-house" uitgevoerd ● Ja, maar de stalen worden naar een extern laboratorium gezonden voor sequencing 	Remark (will not be displayed in Lime): If "in-house" performed, go on with Q3.91; otherwise, go to Q2.93
Q3.91	Welke next-generation sequencing methode(n) word(t)(en) er in "uw" laboratorium gebruikt voor klinische besluitvorming? (meerdere antwoorden mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> ● targeted panel sequencing ● exome sequencing ● whole genome sequencing ● RNA sequencing ● methyl-sequencing ● Andere: 	
Q3.92	Hoe wordt deze technologie gefinancierd?	<ul style="list-style-type: none"> ● Door de patiënt ● Via ziekenhuisfinanciering ● Via wetenschappelijke 	

		projecten <ul style="list-style-type: none"> • Andere: 	
Q3.93	Welk(e) next-generation sequencing platform(s) gebruikt u in "uw" laboratorium?	<ul style="list-style-type: none"> • specificeer hier 	
Q3.94	Heeft "uw" laboratorium een ISO 15189 accreditatie voor deze technologie? (slechts één antwoord mogelijk)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee • Weet ik niet 	
Q2.39	<p>Indien u opmerkingen of suggesties heeft, kan u die hier aan ons overmaken</p> <p>Uw antwoorden werden geregistreerd. Hartelijk dank voor uw medewerking</p>		

UTILISATION DE TESTS MOLECULAIRES POUR LE TRAITEMENT PERSONNALISE DU CANCER COLORECTAL

IDENTIFICATION DES PARTICIPANTS

Q0.1	Veuillez préciser votre fonction (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Coordinateur d'un programme de soins en oncologie • Médecin • Responsable qualité de laboratoire 	Une seule réponse possible. Si vous êtes coordinateur et que vous vous chargez également du diagnostic et du traitement de patients souffrant d'un cancer colorectal, nous vous saurions gré de remplir une deuxième fois ce questionnaire en tant que médecin.
Q0.2	Veuillez indiquer le nom de « votre » hôpital ou, pour les responsables de laboratoire, le nom du hôpital relié à « votre » laboratoire ? (Une seule réponse possible. Indiquez seulement l'hôpital ou le site pour lequel vous avez reçu cette enquête ou qui vous a transmis cette enquête.)	<ul style="list-style-type: none"> • Hôpital X • Hôpital Y – site A • Hôpital Y – site B • Hôpital Z 	<i>Remark (will not be displayed in Lime): the list of all 107 hospitals with an Oncological Care Programme, with their ~171 sites will be provided here. Cfr. overzicht gegevens OZPs.xls « sheet lijst OZP voor Lime ».</i>

QUESTIONS À L'INTENTION DES COORDINATEURS D'UN PROGRAMME DE SOINS EN ONCOLOGIE

Identification de l'hôpital			
Q1.1	Quel type de programme de soins en oncologie propose « votre » hôpital (hôpitaux unisites) ou « votre » site (hôpitaux multisites) ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Programme de soins d'oncologie • Programme de soins de base en oncologie • Je ne sais pas 	
Q1.2	Des patients souffrant de cancer colorectal sont-ils diagnostiqués ou traités dans « votre » hôpital (hôpitaux unisites) ou sur l'un ou plusieurs sites de « votre » hôpital (hôpitaux multisites) ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non 	<i>Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation problems when part Q2 of questionnaire is left open</i>
Q1.3	« Votre » hôpital (hôpitaux unisites) ou l'un ou plusieurs sites de « votre » hôpital (hôpitaux multisites) abrite(nt)-il(s) un laboratoire d'anatomopathologie interne ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Je ne sais pas 	<i>Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation problems when part Q3 of questionnaire is left open</i>
Q1.4	« Votre » hôpital (hôpitaux unisites) ou l'un ou plusieurs sites de « votre » hôpital (hôpitaux multisites) abrite(nt)-il(s) un laboratoire de biologie clinique interne ?	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Je ne sais pas. 	<i>Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation problems when part Q3 of questionnaire is left open</i>

	(une seule réponse possible)		open
Q1.5	« Votre » hôpital (hôpitaux unisites) ou l'un ou plusieurs sites de « votre » hôpital (hôpitaux multisites) abrite(nt)-il(s) un centre de génétique humaine ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Je ne sais pas. 	Remark (will not be displayed in Lime): This question is added to avoid interpretation problems when part Q3 of questionnaire is left open
QUESTIONS À L'INTENTION DES MÉDECINS			
	Identification du médecin		
Q2.1	Veillez préciser votre ou vos principaux domaines d'expertise. (plusieurs réponses possibles)	<ul style="list-style-type: none"> • Oncologie médicale • Oncologie chirurgicale • Radio-oncologie • Gastro-oncologie • Spécialité non oncologique (gastroentérologie, médecine interne générale) • Autre: 	
Q2.2	Diagnostiquez-vous ou traitez-vous le cancer colorectal chez des patients ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non 	Remark (will not be displayed in Lime) : If « no » → « screen out » ; i.e. this question is the last question for this participant
Q2.3	Indiquez tous les tests biomarqueurs que vous demandez pour le diagnostic de routine du cancer colorectal Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse immunohistochimique (IHC) des enzymes MMR (DNA mismatch repair) • Instabilité des microsatellites (MSI) • analyse de la méthylation de MLH1 • Analyse mutationnelle des gènes MMR (DNA mismatch repair) • Analyse mutationnelle de KRAS • Analyse mutationnelle de NRAS • Analyse mutationnelle de BRAF • Analyse mutationnelle de APC • Analyse mutationnelle de MUTYH • Analyse de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) 	

		<ul style="list-style-type: none"> Analyse mutationnelle de <i>PTEN</i> Analyse mutationnelle de <i>DPYD</i> Analyse de l'activité enzymatique de la DPD Analyse mutationnelle de <i>UGT1A1</i> Analyse mutationnelle de <i>EGFR</i> Analyse Immunohistochimique (IHC) de EGFR OncotypeDX 	
	<p>Questions relatives à l'utilisation de tests biomarqueurs en routine clinique</p>		
	<p>2. Analyse Immunohistochimique (IHC) des enzymes MMR (DNA mismatch repair)</p>		
<p>Q2.4</p>	<p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prédispotion ● Diagnostic ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre: 		<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédispotion : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentié de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ■ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.

Q2.5	Quelle(s) protéine(s) MMR font l'objet de la demande d'analyse ? (Plusieurs réponses possibles)	<ul style="list-style-type: none"> ● MLH1 ● MSH2 ● MSH6 ● PMS2 ● Autre: ● Je ne sais pas 	
Q2.6	À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : ● Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.7	<p>2. Instabilité des microsatellites (MSI)</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédiposition ● Diagnostique ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre, précifiez : 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédiposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostique : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et

			<p>d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.8	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. <p>Spécifiez dans le champ prévu à cet effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.40	<p>3. Analyse de la méthylation de MLH1</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiction • Diagnostic • Pronostic • Prédiction • Suivi • Autre, précifiez : 	<p>Lexique (affiché dans LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédisposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ▪ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la

			<p>maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.41	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : • Je ne sais pas 	<p><i>I Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.9	<p>4. Analyse mutationnelle des gènes MMR (DNA mismatch repair)</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiposition • Diagnostic • Pronostic • Prédiction • Suivi 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédiposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires.

		<ul style="list-style-type: none"> • Autre: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ▪ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.10	Quelles gènes MMR font l'objet de la demande d'analyse ? (Plusieurs réponses possibles)	<ul style="list-style-type: none"> • MLH1 • MSH2 • MSH6 • PMS2 • Autre, précifiez : 	
Q2.11	À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>

		Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : ● Je ne sais pas	
			Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>) <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédisposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différencié de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ■ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.12	<p>5. Analyse mutationnelle de KRAS</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédisposition ● Diagnostic ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre, précifiez : 	
Q2.13	À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital ● Centre de génétique humaine interne, situé dans ('un des sites de) 	

		<p>« votre » hôpital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
<p>Q2.14</p>	<p>6. Analyse mutationnelle de NRAS</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiposition • Diagnostique • Pronostic • Prédiction • Suivi • Autre: 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédiposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ▪ Diagnostique : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ▪ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
<p>Q2.15</p>	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) 	

		<p>« votre » hôpital</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : ● Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
	<p>7. Analyse mutationnelle de BRAF</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédiposition ● Diagnostic ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre, précifiez : 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédiposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ■ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.17	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) 	

		<p>« votre » hôpital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
	<p>8. Analyse mutationnelle de APC</p>		
<p>Q2.18</p>	<p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prédiposition • Diagnostic • Pronostic • Prédiction • Suivi • Autre: 		<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédiposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentié de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ■ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de

Q2.19	À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : ● Je ne sais pas 	détecter toute récurrence de la maladie. <i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i>
Q2.20	<p>9. Analyse mutationnelle de <i>MUTYH</i></p> <p>À quelle(s) fin(s) préservez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédiction ● Diagnostic ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre: 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédisposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un

			<p>traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Suivi</i> : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.21	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
	<p>10. Analyse de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)</p>		
Q2.22	<p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiagnosis • Diagnostic • Prognostic • Prédiction • Suivi • Autre: 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Prédiagnosis</i> : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ▪ <i>Diagnostic</i> : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ▪ <i>Prognostic</i> : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et

			<p>d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.23	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. <p>Spécifiez dans le champ prévu à cet effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.24	<p>11. Analyse mutationnelle de PTEN</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiction • Diagnostic • Pronostic • Prédiction • Suivi • Autre: 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédisposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ▪ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la

			<p>maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.25	À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.26	<p>12. Analyse mutationnelle de DPYD</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiagnosis • Diagnostic • Prognostic • Prédiction • Suivi 	<p>Lexique (<i>affiché dans Limesurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédiagnosis : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires.

		<p>• Autre:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Diagnostic</i> : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentié de la maladie. ▪ <i>Pronostic</i> : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ▪ <i>Prédiction</i> : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ <i>Suivi</i> : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.27	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.28	<p>13. Analyse de l'activité enzymatique de la DPD À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiagnosis 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p>

	<p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Diagnostic ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre: 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prédisposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentié de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ■ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.29	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>

		● Je ne sais pas	
Q2.30	<p>14. Analyse mutationnelle de UGT1A1</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ? (Cochez toutes les réponses applicables.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédiposition ● Diagnostic ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre: 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédiposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ■ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.

Q2.31	À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : ● Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.32	<p>15. Analyse mutationnelle de EGFR</p> <p>À quelle(s) fin(s) prescrivez-vous ce test ? (Cochez toutes les réponses applicables.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédiction ● Diagnostic ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre: 	<p>Lexique (affiché dans LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentié de la maladie. ■ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci. ■ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de

		<ul style="list-style-type: none"> ● Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital ● Laboratoire externe, situé dans Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. <p>Spécifiez dans le champ prévu à cet effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Je ne sais pas 	<p>ce traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Suivi</i> : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie. <p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
<p>Q2.33</p>	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<p>16. Analyse Immunohistochimique (IHC) de EGFR</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prédiposition ● Diagnostique ● Pronostic ● Prédiction ● Suivi ● Autre: 	<p>Lexique (<i>affiché dans LimeSurvey</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Prédiposition</i> : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ■ <i>Diagnostique</i> : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ■ <i>Pronostic</i> : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et d'orienter la décision relative à la mise en
<p>Q2.34</p>			

			<p>place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.35	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans ('un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. <p>Spécifiez dans le champ prévu à cet effet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Je ne sais pas 	<p>Remark (will not be displayed in Lime): <i>If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.36	<p>17. OncotypeDX</p> <p>À quelle(s) fin(s) demandez-vous ce test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prédiction • Diagnostique • Pronostic • Prédiction • Suivi • Autre: 	<p>Lexique (affiché dans LimeSurvey)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédisposition : biomarqueur utilisé afin d'identifier les personnes exposées à un risque accru de développer des cancers héréditaires. ▪ Diagnostic : biomarqueur utilisé afin de réaliser une caractérisation moléculaire de la tumeur en vue de contribuer à établir un diagnostic différentiel de la maladie. ▪ Pronostic : biomarqueur utilisé afin de prédire le cours naturel du cancer indépendamment de tout traitement et

			<p>d'orienter la décision relative à la mise en place ou non d'un traitement et au degré d'agressivité de celui-ci.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prédiction : biomarqueur utilisé afin de prédire la sensibilité et la résistance à un traitement donné, ainsi que la toxicité de ce traitement. ▪ Suivi : biomarqueur utilisé afin de suivre la réponse au traitement ou afin de détecter toute récurrence de la maladie.
Q2.37	<p>À quel laboratoire transmettez-vous vos échantillons pour analyse ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoire d'anatomopathologie interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire de biologie clinique interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Centre de génétique humaine interne, situé dans (l'un des sites de) « votre » hôpital • Laboratoire externe, situé dans un autre hôpital, ou laboratoire privé. Spécifiez dans le champ prévu à cet effet : • Je ne sais pas 	<p><i>Remark (will not be displayed in Lime): If sent to external laboratory, display Q2.38</i></p>
Q2.38	<p>Si les échantillons sont confiés à un laboratoire externe pour analyse biomarqueur, par quel moyen sont-ils envoyés ? (une seule réponse possible)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vous les confiez à un coordinateur central de « votre hôpital », qui se charge de les transmettre au laboratoire externe • Vous les envoyez directement au laboratoire externe • Autre : 	<p><i>Only if one of the questions 'To which laboratory do you send your specimens for analysis?' = « external laboratory »</i></p>
QUESTIONS À L'INTENTION DES LABORATOIRES			

Q3.1	<p>Identification du laboratoire</p> <p>De quel type est « votre » laboratoire ? (une seule réponse possible)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomopathologie • Biologie clinique • Centre de génétique humaine 	
Q3.2	<p>« Votre » laboratoire est-il agréé par le Ministre de la Santé publique ? (une seule réponse possible)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Je ne sais pas 	
Q3.3	<p>Parmi les tests biomarqueurs suivants, lesquels « votre » laboratoire pratique-t-il techniquement ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse immunohistochimique (IHC) des enzymes MMR (DNA mismatch repair) • Instabilité des microsatellites (MSI) • analyse de la méthylation de MLH1 • Analyse mutationnelle des gènes MMR (DNA mismatch repair) • Analyse mutationnelle de KRAS • Analyse mutationnelle de NRAS • Analyse mutationnelle de BRAF • Analyse mutationnelle de APC • Analyse mutationnelle de MUTYH • Analyse de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) • Analyse mutationnelle de PTEN • Analyse mutationnelle de DPYD • Analyse de l'activité enzymatique de la DPD • Analyse mutationnelle de UGT1A1 • Analyse mutationnelle de EGFR • Analyse Immunohistochimique (IHC) de EGFR • OncotypeDX 	
	<p>Questions relatives à l'utilisation de tests biomarqueurs en routine clinique</p>		
	<p>1. Analyse immunohistochimique (IHC) des enzymes MMR (DNA mismatch repair)</p>		

Q3.4	Quelles protéines MMR sont déterminées dans le cadre du test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● MLH1 ● MSH2 ● MSH6 ● PMS2 ● Autre: 	
Q3.5	Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : ● Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.6	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Je ne sais pas 	
Q3.7	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests: 	
Q3.8	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test: 	
Q3.9	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, spécifiez : 	
Q3.10	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, précifiez : 	
	2. Instabilité des microsattelites (MSI)		
Q3.11	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ?</p> <p>Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : ● Méthode interne. Spécifiez : ● Oui ● Non ● Je ne sais pas 	
Q3.12	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests: 	
Q3.13	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test: 	
Q3.14	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, précifiez : 	
Q3.15	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 	
Q3.16	Si le test est financé par la nomenclature, que(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ?		

	<p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, précifiez : 	
	<p>3. Analyse de la méthylation de MLH1</p>		
Q3.17	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ?</p> <p>Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : Méthode interne. Spécifiez : ● Oui ● Non <p>Je ne sais pas</p>	
Q3.18	<p>« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)</p>	<p>● Oui</p> <p>● Non</p> <p>Je ne sais pas</p>	
Q3.18-b	<p>Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?</p>	<p>Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests:</p>	
Q3.18-c	<p>Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?</p>	<p>Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test:</p>	
Q3.19	<p>Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital 	

		<ul style="list-style-type: none"> • Par des projets scientifiques Autre, précisez : 	
Q3.20	<p>Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 588976-588980 ▪ 588070-588081 ▪ 588534-588545 ▪ 589713-589724 ▪ 588770-588781 ▪ 565110-565121 ▪ 565154-565165 ▪ 565132-565143 ▪ 565434-565445 ▪ 565515-565526 ▪ 565530-565541 ▪ 565552-565563 ▪ 565294-565305 ▪ 565073-565084 ▪ 565095-565106 ▪ Autre, précisez : 	
	<p>4. Analyse mutationnelle des gènes MMR</p>		
Q3.21	<p>Quelles gènes MMR sont déterminées dans le cadre du test ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MLH1 • MSH2 • MSH6 • PMS2 • Autre: 	
Q3.22	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ?</p> <p>Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : • Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.23	<p>« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oui 	

			<ul style="list-style-type: none"> • Non <p>Je ne sais pas</p>	
Q3.23-b	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?		<p>Veillez indiquer le nombre (estimé) de tests:</p>	
Q3. 23-c	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?		<p>Veillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test:</p>	
Q3.24	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.		<ul style="list-style-type: none"> • Par la nomenclature • Par le patient • Par un financement de l'hôpital • Par des projets scientifiques <p>Autre, spécifiez :</p>	
Q3.25	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.		<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 <p>Autre, spécifiez :</p>	
Q3.26	Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez		<p>5. KRAS mutation analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez :

	l'indiquer par un « / ».		<ul style="list-style-type: none"> • Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.27	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)		<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non Je ne sais pas 	
Q3.28	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?		<ul style="list-style-type: none"> • Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests: 	
Q3.29	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?		<ul style="list-style-type: none"> • Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test: 	
Q3.30	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.		<ul style="list-style-type: none"> • Par la nomenclature • Par le patient • Par un financement de l'hôpital • Par des projets scientifiques Autre, spécifiez : 	
Q3.31	Si le test est financé par la nomenclature, que(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.		<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, spécifiez : 	
	6. NRAS mutation analysis			

Q3.32	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ?</p> <p>Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : • Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.33	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non Je ne sais pas 	
Q3.34	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?	Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests:	
Q3.35	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?	Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test:	
Q3.36	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> • Par la nomenclature • Par le patient • Par un financement de l'hôpital • Par des projets scientifiques Autre, spécifiez : 	
Q3.37	<p>Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, spécifiez : 	
	<p>7. BRAF mutation analysis</p>		
Q3.38	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ?</p> <p>Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : Méthode interne. Spécifiez : ● Oui ● Non Je ne sais pas 	<p>● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez :</p> <p>● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez :</p> <p>Méthode interne. Spécifiez :</p> <p>● Oui</p> <p>● Non</p> <p>Je ne sais pas</p>
Q3.39	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non Je ne sais pas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non Je ne sais pas
Q3.40	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?	Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests:	Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests:
Q3.41	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?	Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test:	Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test:
Q3.42	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques Autre, spécifiez : 	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques Autre, spécifiez :
3.43	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143

	Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, spécifiez : 	
	9. MUTYH mutation analysis		
Q3.50	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ?</p> <p>Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.51	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non 	Je ne sais pas
Q3.52	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?		Veuillez indiquer le nombre (estimé) de tests:
Q3.53	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?		Veuillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du test:
Q3.54	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital 	

			<ul style="list-style-type: none"> Par des projets scientifiques Autre, précisez :	
Q3.55	<p>Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 588976-588980 588070-588081 588534-588545 589713-589724 588770-588781 565110-565121 565154-565165 565132-565143 565434-565445 565515-565526 565530-565541 565552-565563 565294-565305 565073-565084 565095-565106 Autre, précisez : 		
			<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> 10. Carcinoembryonic antigen (CEA) testing 	
Q3.56	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ?</p> <p>Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : Méthode interne. Spécifiez : 		
Q3.57	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> Oui Non Je ne sais pas 		
Q3.58	Combien de tests de ce type ont (environ) été pratiqués par « votre » laboratoire en 2013 ?	Veillez indiquer le nombre (estimé) de tests:		
Q3.59	Quel est le délai moyen (estimé) d'exécution de ce test (de la demande à la communication du résultat) ?	Veillez indiquer le nombre moyen (estimé) de jours pour l'exécution du		

Q3.60	<p>Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<p>test:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, précisez : 	
Q3.61	<p>Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ?</p> <p>Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, précisez : 	
Q3.62	<p>11. PTEN mutation analysis</p> <p>« Votre » laboratoire pratique-t-il techniquement ce test biomarqueur ? (une seule réponse possible)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Non, mais le test biomarqueur est confié à un laboratoire externe pour les analyses techniques 	<p>(If yes, go on with Q3.77 ; otherwise, go to Q3.next biomarker test)</p>
Q3.63	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : 	

		<ul style="list-style-type: none"> ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : ● Méthode interne. Spécifiez : ● Oui ● Non ● Je ne sais pas 	
Q3.64	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)		
Q3.65	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, spécifiez : <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ● Autre, spécifiez : 	
	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.		
Q3.66	12. DPYD mutation analysis		
Q3.67	« Votre » laboratoire pratique-t-il techniquement ce test biomarqueur ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Non, mais le test biomarqueur est confié à un laboratoire externe 	(If yes, go on with Q3.101 ; otherwise, go to Q3.next biomarker test)

Q3.68	<p>Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».</p>	<p>pour les analyses techniques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : ● Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.69	<p>« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Je ne sais pas 	
	<p>Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, spécifiez : 	
Q3.70	<p>Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, spécifiez : 	

Q3.71					(If yes, go on with Q3.101 ; otherwise, go to Q3.next biomarker test)
Q3.72	13. DPD enzyme activity analysis « Votre » laboratoire pratique-t-il techniquement ce test biomarqueur ? (une seule réponse possible)			<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Non, mais le test biomarqueur est confié à un laboratoire externe pour les analyses techniques 	
Q3.73	Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».			<ul style="list-style-type: none"> • Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : • Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : • Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.74	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)			<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Je ne sais pas 	
Q3.74	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.			<ul style="list-style-type: none"> • Par la nomenclature • Par le patient • Par un financement de l'hôpital • Par des projets scientifiques • Autre, spécifiez : 	
Q3.75	Si le test est financé par la nomenclature, que(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.			<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, spécifiez : 	
Q3.76	14. UGT1A1 mutation analysis		(If yes, go on with Q3.101 ; otherwise, go to Q3.next biomarker test)
Q3.77	« Votre » laboratoire pratique-t-il techniquement ce test biomarqueur ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Non, mais le test biomarqueur est confié à un laboratoire externe pour les analyses techniques 	
	Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : ● Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.78	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Je ne sais pas 	
Q3.79	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, spécifiez : 	
Q3.80	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 	

		<ul style="list-style-type: none"> ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, spécifiez : 	
Q3.81	15. EGFR mutation analysis		
	« Votre » laboratoire pratique-t-il techniquement ce test biomarqueur ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Non, mais le test biomarqueur est confié à un laboratoire externe pour les analyses techniques 	<i>(If yes, go on with Q3.101 ; otherwise, go to Q3.next biomarker test)</i>
Q3.82	Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : ● Méthode interne. Spécifiez : 	
Q3.83	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Je ne sais pas 	
Q3.84	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, spécifiez : 	
Q3.85	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s)	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 	

	Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, précisez : 	
	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, précisez : 	
Q3.90	17. OncotypeDX « Votre » laboratoire pratique-t-il techniquement ce test biomarqueur ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui ● Non ● Non, mais le test biomarqueur est confié à un laboratoire externe pour les analyses techniques 	(If yes, go on with Q3.101 ; otherwise, go to Q3.next biomarker test)
Q3.91	Quelle méthode analytique « votre » laboratoire utilise-t-il pour déterminer ce biomarqueur ? Si l'une des réponses proposées n'est pas applicable, veuillez l'indiquer par un « / ».	<ul style="list-style-type: none"> ● Kit commercial de diagnostic in vitro (DIV ou IVD). Spécifiez quel kit DIV et quelle version de ce kit vous utilisez : ● Modification d'un kit de DIV. Spécifiez : 	

Q3.92	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour ce test ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> ● Méthode interne. Spécifiez : ● Oui ● Non ● Je ne sais pas 	
Q3.93	Comment est financé ce test ? Cochez toutes les réponses applicables.	<ul style="list-style-type: none"> ● Par la nomenclature ● Par le patient ● Par un financement de l'hôpital ● Par des projets scientifiques ● Autre, spécifiez : <ul style="list-style-type: none"> ■ 588976-588980 ■ 588070-588081 ■ 588534-588545 ■ 589713-589724 ■ 588770-588781 ■ 565110-565121 ■ 565154-565165 ■ 565132-565143 ■ 565434-565445 ■ 565515-565526 ■ 565530-565541 ■ 565552-565563 ■ 565294-565305 ■ 565073-565084 ■ 565095-565106 ■ Autre, spécifiez : 	
	Si le test est financé par la nomenclature, quel(s) numéro(s) utilisez-vous à cet effet ? Cochez toutes les réponses applicables.		
Q3.90	<p>Questions relatives à l'utilisation du « next-generation sequencing »</p> <p>Utilisez-vous le <i>next-generation sequencing</i> dans « votre » laboratoire ? (une seule réponse possible)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui, la technique est pratiquée en interne ● Oui, mais les échantillons sont envoyés à un laboratoire externe pour le séquençage ● Non, pas du tout 	<p>(If yes, go on with Q3.105 ; otherwise, go to Q3.108)</p>

Q3.91	Quelles méthodes de <i>next-generation sequencing</i> « votre » laboratoire utilise-t-il à des fins de prise de décision clinique ? (plusieurs réponses possibles)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Targeted panel sequencing</i> • <i>Exome sequencing</i> • <i>Whole genome sequencing</i> • <i>RNA-sequencing</i> • <i>Methyl-sequencing</i> • Autre, précifiez : 	
Q3.92	Comment est financée cette technologie ?	<ul style="list-style-type: none"> • Patient • Hôpital • Projets scientifiques • Autre, précifiez : 	
Q3.93	Quelle plateforme(s) de <i>next-generation sequencing</i> « votre » laboratoire utilise-t-il ?	<ul style="list-style-type: none"> • Veuillez spécifier : 	
Q3.94	« Votre » laboratoire a-t-il l'accréditation ISO15189 pour cette technologie ? (une seule réponse possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Je ne sais pas 	
Q2.39	Nous vous invitons à nous livrer dans cet espace toutes vos remarques et suggestions !		
	Nous vous remercions vivement pour votre précieuse collaboration !		

LEAFY
BUD